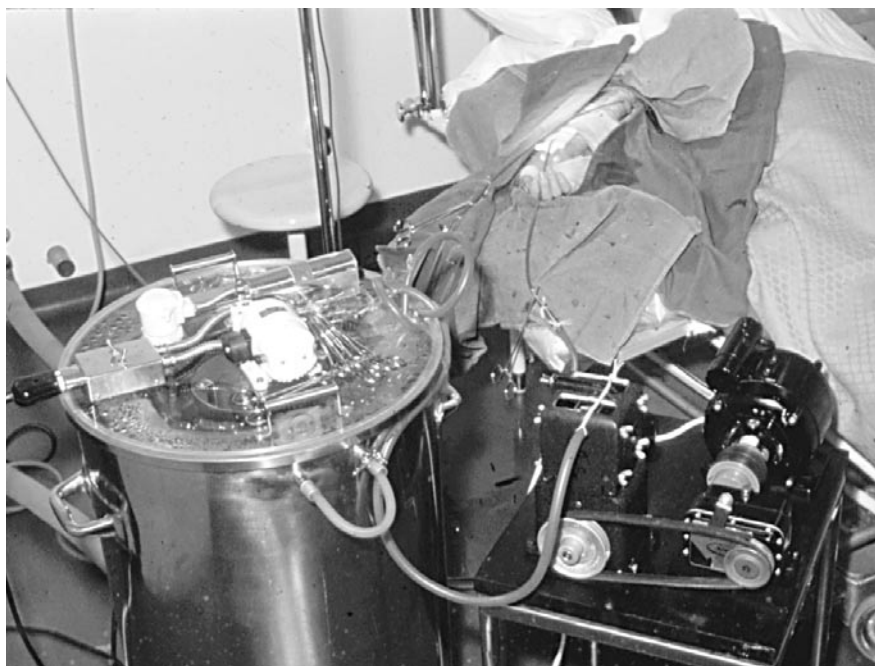


Finska Läkaresällskapets styrelse och funktionärer 2002

Styrelse: Ordförande Brita Stenius-Aarniala, viceordförande Christer Holmberg, sekreterare Nina Linder, skattmästare Johan Edgren
Ledamöter: Paul Grönroos, Minna Kylmälä, Tom Pettersson
Klubbmästare: Johan Lundin
Bibliotekarie: Olof Lindfors
Finska Läkaresällskapets Handlingar: Huvudredaktör Caj Haglund, redaktörer Hans Blomberg, Kristian Wahlbeck, Johan Lundin, redaktionssekreterare Svante Stenman
Pris- och stipendienämnden: Ordförande Krister Höckerstedt (suppleant Ewert Linder), Karl Åkerman (suppleant Ulf-Håkan Stenman), Henrik Riska (suppleant Tom Pettersson)
Programkommittén: Sällskapets ordförande och sekreterare, Vineta Fellman, Erik Mandelin, Susann Nyman, Stephan Salenius
Revisorer: Folke Tegengren, CGR (suppleant Rabbe Nevalainen, CGR), Kaj Tallroth (suppleant Björn Eklund)
Styrelsen för fastighetsbolaget Johannesbergsvägen 8: Anders Albäck, Johan Edgren, Jan Selenius
Representanter i ledningsgruppen för Läkardagarna 2003: Brita Stenius-Aarniala, Peter Roberts
Representant i direktionen för Centralbiblioteket för hälsovetenskaper: Olof Lindfors
Representant i styrelsen för Fastighets Ab Gryningen: Johan Edgren
Representant i Vetenskapliga samfundens delegation: Leif Andersson
Representant i Delegationen för den svenskspråkiga litteraturens främjande: Svante Stenman
Representant i A-klinikstiftelsen: Georg H. Borgström
Representant i Matti Äyräpää-priskommittén: Brita Stenius-Aarniala
Representant i Konrad ReijoWaara-priskommittén: Björn-Olof Ehrnström
Representant i Medicinska understödsföreningen Liv och hälsa: Henrik Riska
Representant i representantskapet för Helsingfors universitetsmuseum: Brita Stenius-Aarniala
Representant i medicinska språkgruppen: Svante Stenman
Representant i styrelsen för Einar och Karin Stroems stiftelse för medicinsk forskning: Johan Edgren, Henrik Riska, Karl von Smitten

Etthundra år nefrologi



Professor Börje Kuhlback redogör i detta nummer av Finska Läkaresällskapets Handlingar för Nefrologin i Finland 1880–1980. De första femtio åren var tämligen händelsefattiga. Man saknade metoder för ingående klinisk bedömning av njurfunktionen och det fanns inga möjligheter till aktiv behandling av kronisk uremi. Efter Andra världskriget skedde utvecklingen däremot snabbt. Laboratoriediagnostiken utvecklades och den första dialysapparaten, ”den konstgjorda njuren” konstruerad av Nils Alwall togs i bruk 1961 på Maria sjukhus i Helsingfors. Apparaten var stor och skrymmande, se bilden ovan, och patienten behandlades 8–10 timmar åt gången, dvs. dubbelt så

lång tid som i dag. Den 18 december 1964 gjordes den första njurtransplantation på Maria sjukhus.

Detta nummer av Handlingarna sänds till Finlands Nefrologförenings medlemmar.

PÄRMBILDEN

Vårt lands första njuravdelning grundades vid Maria sjukhus i Helsingfors. Njuravdelningen fick lokaler i översta våningen av den norra flygeln som pärm-bilden visar sådan den ser ut i dag. Dessa rum restaurerades helt 1961 till en modern avdelning med dialys.

Bilden är fotograferad av informatiker Juhani Lassander på Maria sjukhus.

Sällskapets program vårterminen 2002

Måndag 7.1. kl 18. Läkardagscocktail, Johannesbergsvägen 8.

Fredag 25.1. kl 18.15. Årsmöte. Festföreläsning: Carl G. Gahmberg. Att bindas eller inte bindas – den vita blodkroppens dilemma. Ständerhuset.

Torsdag 28.2. kl 18.15. Gemensamt möte med Odontologiska Samfundet. Tändernas viktiga gener. Prof. Irma Thesleff. Jo-

hannesbergsvägen 8.

Torsdag 21.3. kl 18.15. Feminiseringen av läkarkåren. Prof. Elianne Riska. Johannesbergsvägen 8.

Torsdag 25.4. kl 18.15. Unga forskare. Gemensamt möte med Thorax. Johannesbergsvägen 8.

Lördag 25.5. Vårutflykt till Sälö.

Handlingarna spelar en viktig roll för den medicinska svenskan i Finland

Det är dags för personbyte på huvudredaktörsposten. Per-Henrik Groop avgår och skall ha ett stort tack för sin insats. Under de senaste åren har de flesta nummer av Handlingarna varit temanummer, oftast med inbjudna specialredaktörer som planerat innehållet tillsammans med redaktionen. Ett flertal mycket högklassiga och uppskattade nummer har utkommit, och de flesta medlemmar har mig veterligen varit nöjda med sin tidning. Man har också under åren publicerat intressanta historiker, senast över IV medicinska kliniken, tidigare bl.a. över Eira sjukhus. Denna tradition får en uppföljning i detta nummer som innehåller professor Börje Kuhlback's historik över nefrologin i Finland.

Jag vill ytterligare framföra ett varmt tack till redaktionsmedlemmen Hans Falck som under ett stort antal år i det tysta utfört ett utmärkt arbete som översättare av Handlingarnas artiklar till svenska och som efter välförrättat värv nu drar sig tillbaka.

Även i fortsättningen kommer temanummer att utges, eventuellt kommer även "gästredaktörer" att användas. Som tema för detta första nummer under mitt huvudredaktörskap valde jag ett aktuellt tema med anknytning till min egen specialitet kirurgin, nämligen ärftlig cancer. De följande numren kommer att behandla aktuell forskning presenterad av Sällskapets medlemmar samt medicinsk informatik.

Då jag utgående från temat för detta nummer planerade innehållet visade det sig att det fanns få alternativ till författare bland Sällskapets egna medlemmar. Därför är det glädjande att notera att alla tillfrågade skribenter ställde upp för vår tidning. Dels beror det säkert på att tidningen har ett gott rykte, men helt utan betydelse är säkert inte heller det faktum att Handlingarna jämte Duodecim och Finlands Läkartidning hör till de inhemska tidskrifter vars artiklar berättigar till poäng vid utdelningen av statsandelsmedlen för medicinsk forskning. En publikation i Handlingarna betyder alltså förutom övriga meriter för skribenten även att han får rena pengar för den egna institutionen.

För ett antal år sedan slutade Duodecim distribuera sin tidning till Sällskapets medlemmar, och något senare upphörde utdelningen av Handlingarna till alla medlemmar av Duodecim. Dock så att de finskspråkiga kolleger, ca 500, som anmält sitt intresse för Handlingarna fortfarande får tidningen utan prenumerationsavgift. Antingen har intresset för tidningen ökat eller så har informationen om möjligheten att få Handlingarna inte tidigare nått alla Duodecims medlemmar, på senare tid har nämligen ett flertal finskspråkiga medlemmar visat intresse för att igen få Handlingarna. Den begäran bifalls med glädje.

Många viktiga steg har under senare år tagits för att stärka den medicinska svenskan. Tidigare har vi i dessa spalter behandlat koordinatortjänsten för den svenska studielinjen och universitetets tvåspråkighetsprogram. En central roll som spridare och upprätthållare av en god medicinsk svenska i Finland har även vår egen tidning. I detta sammanhang bör man lyfta fram Handlingarnas allt i allo, redaktionssekreteraren Svante Stenman. Många av Sällskapets medlemmar skriver en mycket god svenska, och behovet av systematisk språkgranskning har ifrågasatts och diskuterats. Redaktionen håller i alla fall på det bestämdaste fast vid att hela tidningen skall språkgranskas av vår språkgranskare Marianne Saanila. Det är viktigt att svenskan i Handlingarna följer samma riktlinjer som den medicinska svenskan i Sverige, även om utvecklingen ibland känns främmande. För att främja det svenska medicinska fackspråket i Finland har ett samarbetsorgan, en "Medicinsk språkgrupp" nyligen påbörjat sin verksamhet. Medicinen representeras av Svante Stenman och Tom Pettersson och även Marianne Saanila ingår i gruppen. I de följande numren av Handlingarna hoppas vi kunna publicera en språkspalt med aktuella frågor. Redaktionen tar gärna emot inlägg i språkfrågor av intresserade medlemmar.

Jag önskar läsarna ett gott år 2002 och ett aktivt samarbete mellan redaktion och läsare.

CAJ HAGLUND

Cancer i släkten – är det ärftligt

En mycket vanlig fråga och källa till oro hos patienter som insjuknat i cancer är: kan det vara ärftligt, har mina barn och syskon ökad risk att insjukna i cancer? Oron ökar ytterligare om andra nära släktingar har haft cancer. Att ha cancer i släkten betyder emellertid inte att sjukdomen är ärftlig. Cancer är mycket vanligt, och med ökande medellivslängd och den nutida medicinens förmåga att bota olika kroniska sjukdomar, eller åtminstone uppskjuta deras skadeverkningar, kommer allt fler personer att under sin livstid insjukna i cancer. Var tredje nulevande individ har haft eller kommer att insjukna i cancer och var fjärde kommer att dö av cancer, men man räknar med att endast ca 5 procent av all cancer är ärftlig. Före genteknologins tid slog man fast kliniska kriterier för när cancer ansågs ärftlig, bl.a. de så kallade Amsterdamkriterierna för ärftlig tjocktarmscancer (se H. Järvinens artikel). Modern teknik har gjort det möjligt att definiera den eller de genförändringar som i vissa fall ligger bakom sjukdomen. Nya ärftliga genförändringar kommer säkert inom en nära framtid att identifieras, men andelen ärftlig cancer kommer troligen inte att öka nämnvärt.

Det är rätt fruktbart att bedriva genetisk släktforskning i Finland. Vi har ett heltäckande befolkningsregister, noggrant uppgjorda och bevarade kyrkböcker osv. I vårt lilla land med liten ut- och inflyttning har vi ett flertal ärftliga sjukdomar som är typiska för vårt folk. När det gäller ärftlig cancer är det ändå oftast frågan om genetisk förändringar som är lika dem man ser i andra länder.

Vetskapen om att en cancerpatient har en ärftlig form av cancer medför fördelar men också nackdelar och bekymmer. Då man kan identifiera bärare av gener som predisponerar för eller leder till cancer har man möjlighet att med intensifierad uppföljning och ibland förebyggande kirurgi förhindra utvecklingen av cancer eller åtminstone upptäcka sjukdomen i ett tidigt skede då bot står att erbjuda. De släktingar som inte bär genen kan å andra sidan befrias från oro för en ökad cancer-risk. Den tid utredningarna av genstatus kräver, är ofta tung, och för dem som visar sig vara genbä-

rare innebär vetenskapen år av oro och rädsla. Den psykiska bördan kan dessutom bli ytterst tung eftersom en del ärftliga cancerformer är förknippade med en ökad risk även för malignitet i andra organ än det egentliga målorganet. Ytterligare saknar vi effektiva enkla metoder för tidig upptäckt av ett stort antal cancerformer.

Då man beaktar ovanstående är det lätt att förstå vilken betydelse tillgänglig och sakkunnig rådgivning har. Inga genetiska utredningar får göras utan att de åtföljs av noggrann information till alla som skall testas och av stöd och råd till alla som visar sig vara genbärare. Som av Kristiina Aittomäkis artikel framgår har vi i Finland en välorganiserad rådgivning på universitetscentralsjukhusens polikliniker, på Folkhälsan och på befolkningsförbundet Väestöliitto. Dessutom erbjuder Cancerorganisationerna information per telefon och styr vid behov patienterna till de ovan nämnda enheterna.

Trots att endast en liten del av all cancer är ärftlig, ger den nya genteknologin möjligheter att entydigt hos vissa individer påvisa en konkret ökad risk för cancer. Dessa genbärare är oftast mycket motiverade att delta i uppföljningsprogram, med vilka man kan påverka sjukdomens normala förlopp. På detta område har man inom cancerbekämpningen hos en begränsad grupp nått betydligt större framgångar än hittills med informationskampanjerna mot rökning. De flesta inser att rökning innebär ökad cancerrisk, men hos den enskilda individen kan man inte lika entydigt beskriva och påvisa risken som i fråga om en påvisbar genetisk risk.

Ett flertal finländska forskargrupper har uppnått internationella framgångar inom forskningen av genetisk cancer. Här bör särskilt nämnas de insatser Sällskapetets hedersmedlem, professor Albert de la Chapelle och hans arbetsgrupp har gjort. I detta nummer av Handlingarna behandlas några cancerformer som är väl undersökta och där finländska forskare har spelat en mycket framstående roll.

CAJ HAGLUND

Medicinsk språkvård på finlandssvenska

Språket är läkarens viktigaste instrument. Det har under historiens lopp utvecklats lika mycket som andra medicinska hjälpmedel, och är i dag viktigare än någonsin. Inom sjukvård och medicinsk vetenskap använder man flera olika svenska språkvarianter. Det professionella fackspråket lägger huvudvikten vid största möjliga precision i definitioner och uttryck, medan det språk som används för information till allmänhet och patienter ställer tydligheten främst. Inom dessa "språk" finns dialekter – en genetiker talar på ett sätt till en annan genetiker men på ett annat sätt till en klinisk läkare, och då man riktar sig till patienterna anpassar man sig till deras (ut)bildning, sociala nätverk och sjukdomssituation. Det är "avsändarens", till exempel läkarens, ansvar att budskapet når fram på ett sätt som "mottagaren", till exempel patienten, förstår. Det är inte patientens fel om hon inte förstår vad doktorn säger [1].

I Handlingarna skrevs om medicinsk svenska senast 1990 [2]. Efter detta har de yttre förutsättningarna för god medicinsk svenska förändrats på många sätt. I både Sverige och Finland har utvecklingen av informationstekniken medfört höga krav på entydighet i den språkliga kommunikationen som långt ifrån blivit uppfyllda. Det är anmärkningsvärt att man i Sverige inte har haft någon enhetlig styrning av terminologin i sjukvårdens databaser, varför det finns en reell risk att en term på ett sjukhus betyder något annat än på ett annat sjukhus. Risken är ännu större i Finland, där det lätt sker att finska termer lokalt översätts till närmast motsvarande svenska utan att komma överens om en svenskspråkig term för hela landet – och utan att beakta att termen också skall fungera i kontakterna med Sverige. Det sistnämnda kravet kan betyda att man måste acceptera en rikssvensk term också om en finlandssvensk känns bättre.

I Finland var den svenska medicinska språkvården ännu 1990 förbehållen den svenska delen av det medicinska samhället. I dag är det annorlunda. De finstalande läkarna inser att kunskaper i svenska behövs både i Finland och

i Norden, och vikten av att kommunicera på patientens eget språk är allmänt erkänd. Det är med stor glädje man noterar, att Duodecim numera gör mycket för de svenska språkunskaperna bland landets läkare. Härifrån emanerar tre upplagor av boken "Svenska för läkare" [3], och i terminologin "Lääketieteen termit" [4] finns de svenska motsvarigheterna till alla huvuduppslagsord.

Medicinsk språkvård är mycket mer än att verkligt eller förment språkvetande personer mixtrar med medicinska termers genus och genitivformer. Tre av de viktigaste uppgifterna är att definiera termer, att göra språket tydligt för alla parter, och att motarbeta slarvigt importerade utländska termer och uttryckssätt. När termer skall definieras, råkar man inte sällan ut för överraskningar. Ett exempel: De flesta tror väl att termen "sym(p)tom" är klart definierad på svenska. Men så är det inte. Inom det tyska språkområdet betyder Symptom både det patienten känner och det läkaren iakttar (subjektiva resp. objektiva symptom), och så har det också varit på svenska. I den engelsktalande världen skiljer man ju mellan "symptoms" (subjektiva symptom) och "signs" (objektiva symptom). Skall man ändra det svenska språkbruket? Praxis talar för att behålla det gamla. En av de vanligaste onödigheterna är att man använder ett ur engelskan avlett ord som känns finare än ett svenskt. Det är meningslöst att använda termen "stroke" på svenska i stället för "slag" (slaganfall), som ju betyder exakt samma sak, och det heter enligt samma princip på svenska inte "screening", men "sällning". Men man är också öppen för nybildningar som ofta berikar språket och klargör begreppen. Aktivt skapas nya termer såsom t.ex. "mervärdesmat" i stället för "functional food", och man tar in spontana nybildningar som klargör och förenklar, som t.ex. adjektivet "farig" för hyperaktiva barn som "far omkring". Den medicinska språkvården nedmuntrar (också en nybildning!), i gott samarbete med den allmänna språkvården, vanliga språkliga oarter, såsom t.ex. sarskrivning – det är skillnad på "rökfritt!" och "rök fritt!".

Språkvården inom medicinen måste samordnas, annars riskeras att privattänkare på olika håll rekommenderar olika termer för samma sak. Många ”medicinska” termer är ju inte enbart medicinska, men gemensamma för medicin och andra områden (kemi, teknik osv.). I Sverige formas medicinsk språkvård och terminologi i samarbete mellan bl.a. Svenska språkbyrån, Svenska läkaresällskapets språkvårdskommitté, Tekniska nomenklaturcentralen, Hälso- och sjukvårdens utvecklingsinstitut (Spru) och redaktionen för Svenska Akademiens ordlista. Bengt I. Lindskogs ”Medicinsk terminologi” [5] har fått karaktären av riksläkare då det gäller svenska medicinska termer. I Finland har Svenska språkbyrån vid Forskningscentralen för de inhemska språken hållit ett öga på den finlandssvenska medicinska språkvården, i samarbete med flera av de nyssnämnda institutionerna i Sverige. Ett uttryck för detta är ju också den mycket välkomna medicinska språkgrupp som presenteras i detta nummer av Handlingarna. Svenska läkaresällskapets språkkommitté har sedan sin tillblivelse haft en finlandssvensk medlem.

Som finlandssvenskar skall vi se till att det svenska medicinska språket i Finland ut-

vecklas på ett sätt som främjar tydlig språklig kommunikation. Detta innebär vanlig, och varlig, språkvård på vakt mot finlandismer och fennicismer men med beredskap att ta i bruk och till Sverige exportera goda finländska lösningar, som t.ex. i fallet ”sorkfeber” för epidemisk nefropati, och det tidigare nämnda ”sällning” som ersättning för ”screening”. Samtidigt måste vi i Finland följa med utvecklingen i Sverige, för att inte riskera att den medicinska finlandssvenskan fjärrmar sig så mycket från motsvarande rikssvenska att den inte förstås i Sverige. Allt detta innebär ett stort ansvar för Finska Läkaresällskapet.

PETER WAHLBERG

REFERENSER

1. Lindskog BI, Rössner S, Wahlberg P. Språket i den medicinska vardagen. I: Nyman H, Svenska läkaresällskapets kommitté för medicinsk språkvård, red. Medicinens språk, 2 uppl. Falköping: Almqvist & Wiksell/Liber; 2001.pp. 188-200. ISBN 91-470-5642-8.
2. Wahlberg P. Medicinsk svenska. Fin Läkaresällsk Handl 1990;134(2):88-9.
3. Hakala K. Svenska för läkare. 3 uppl. Raumo: Duodecim; 2001. ISBN 951-656-047-4.
4. Nienstedt W, red. Lääketieteen termit. 3 uppl. Jyväskylä: Duodecim;1999-2000. ISBN 951-656-012.1 (4 uppl. utkommer 2002).
5. Lindskog BI. Medicinsk terminologi. Uppsala: Almqvist & Wiksell; 1997. ISBN 91-516-0033-1.

Medicinska språkgruppen

Hösten 2001 etablerades en grupp för svensk-språklig terminologi inom medicin och hälsovård. Gruppen, som tagit namnet Medicinska språkgruppen, grundades på initiativ av translatorerna Marianne Saanila, som är Finska Läkaresällskapets Handlingars språkgranskare och Margareta Gustafsson på Riksdagen. Båda har lång erfarenhet av att översätta och rätta medicinsk text. Övriga medlemmar i gruppen är fil.mag. Charlotta af Hällström från Svenska språkbyrån vid Forskningscentralen för de inhemska språken, fil.mag. Stig Fogde från Finlands kommunförbund samt docenterna Tom Pettersson och Svante Stenman från Finska Läkaresällskapet.

Medicinska språkgruppen har grundats på ett spontant initiativ och har inte vare sig officiell status eller något ekonomisk stöd. Finska Läkaresällskapet har utsett Svante

Stenman som sin representant och Charlotta af Hällström från Svenska språkbyrån har sin institutions stöd och kan använda dess sakkunskap och teknisk kapacitet.

Gruppen eftersträvar ett korrekt medicinskt språk på svenska i Finland. De största svårigheterna har varit att finna riktiga svenska termer för nya finska och engelska ord, speciellt inom förvaltningen, och att samordna den finländska terminologin med den rikssvenska. En direkt översättning ord för ord av finska begrepp leder lätt till att svenskan i Finland avviker från rikssvenskan, vilket den medicinska språkgruppen önskar motverka och undvika.

Gruppen kommer att utarbeta term- och ordlistor att användas av alla som behöver medicinskt språk – både professionella och lekmän. Den kommer att ge råd om vilka termer och uttryck som är lämpliga att an-

vändas på svenska. Frågor kan sändas till adressen medicin@kotus.fi.

De sex personerna i gruppen kan naturligtvis inte stå till tjänst med all den kunskap som behövs för ett så omfattande uppdrag. Till sin hjälp har de därför en större remissgrupp bestående av personer som på något sätt arbetar med och känner till medicinsk terminologi. Den som vill delta i gruppens arbete kan meddela sitt intresse per e-post på adressen medicin@kotus.fi. Flera sakkunniga har redan tagit kontakt och gett goda råd och ställt intressanta frågor.

Medicinska språkgruppen samarbetar också med Svenska Läkaresällskapets kommitté för medicinsk språkvård (Sverige).

I praktiken kommer arbetet att ske så att gruppen inledningsvis organiserar sina arbetsformer och ger rekommendationer i sådana frågor som man identifierat och där det rått uppenbar osäkerhet och risk för

språkliga svårigheter. Resultatet kommer att publiceras på en internetadress, som administreras av Svenska språkbyrån. Adressen är <http://www.kotus.fi/svenska/medicin/>. Via denna ingångssida kan man också få e-postadressen (medicin@kotus.fi) för frågor med svar direkt till frågeställaren och på internet-sidorna.

Motsvarande service i Sverige får man via ingångssidan <http://www.spraknamnden.se/SLS/sls.htm>.

Finska Läkaresällskapets Handlingar kommer att följa språkgruppens verksamhet och publicerar i varje nummer en språkspalt med kommentarer, rekommendationer och översikter. Detta nummer av Handlingarna inleder med huvudredaktörens Caj Haglunds ledare "Handlingarna har en viktig roll för den medicinska svenskan i Finland" och professor Peter Wahlbergs artikel "Medicinsk språkvård på finlandssvenska".

Svante Stenmans pris till Hans Falck

Styrelsen för Finska Läkaresällskapet beslöt våren 2001 att uppmärksamma den hängivna insats Svante Stenman gjort inom det finlandssvenska samfundet både för den svensk-språkiga undervisningen och den svensk-språkiga publikationsverksamheten. Styrelsen fann att det bästa sättet att göra detta på skulle vara ett pris i Svante Stenmans namn som delas ut vart tredje år på Sällskapets årsmöte. Enligt statuterna för priset utdelas det som belöning för framgångsrik och uppskattad gärning inom den svensk-språkiga medicinska undervisningen eller inom medicinsk publicistik, företrädesvis på de nordiska språken.

Priset delades första gången ut på årsmötet 2002 och tillföll Hans Falck. Hans Falck blev medicine licentiat 1972 och specialist i invärtes medicin 1981. Han arbetade som hälsocentralläkare i Sjundeå och Lovisa innan han anslöt sig till Otto Wegelius forskningsgrupp, där han publicerade utomordentliga undersökningar om amyloidos. Han specialiserade sig i invärtes medicin på IV medicinska kliniken där han också verkade som biträdande lärare

några år. Sedan 1981 är han företagsläkare på Nokia i Helsingfors.

Hans Falcks stora intresse är språk. Han hör till de få läkare som läst lång kurs i latin. Men Hans Falcks språkintresse och kunskaper är långt mer omfattande än så. Han behärskar italienska, spanska och danska. Han har kunskaper i så exotiska språk som japanska och arabiska. Han är dessutom fullständigt tvåspråkig då det gäller finska och svenska. Bland annat har han översatt medicinsk litteratur från danska till finska. Han var Hufvudstadsbladets fråga-doktorn läkare under 1990-talet och han har sedan 1994 med stort intresse och osjälvisk insats översatt de flesta av de artiklar som Handlingarna publicerat på basis av finskspråkiga manuskript. Den gedigna språkkunskap, säkra stilkänsla och terminologiska träffsäkerhet som Hans Falck låtit oss ta del av gör honom till en ypperlig mottagare av priset för medicinsk publicistik. Då det gäller Hans Falck kan man med fog anse att vi belönar hans insats för och insikt i språkets betydelse som den mänskliga kulturens förmedlare och upprätthållare.

Rådgivning om ärftlig cancer

KRISTIINA AITTOMÄKI

Genetisk rådgivning vid ökad benägenhet för cancer är en omfattande procedur för att hjälpa en familj som misstänks ha en ärftlig cancersårbarhet. Uppgifter om cancerfall i släkten ligger till grund för fastställandet av den genetiska risken för cancer. Hos en del släkter kan man säkerställa den genetiska cancersårbarheten genom att påvisa ett specifikt genfel. Även om detta inte alltid är möjligt kan man remittera en person med hög risk till sakkunnig uppföljning. Det förefaller inte som om genetisk testning av cancersårbarheten skulle öka de testade personernas rädsla eller ångest.

Undersökningar av vilka faktorer som förutsäger risken för olika cancerformer har visat att förekomst av cancer hos nära släktingar är en betydande riskfaktor, kanhända den viktigaste. Det har visat sig att det ofta ligger en ärftlig benägenhet för cancer bakom sådana former som uppträder i en släkt, så kallad familjär cancer. Med molekylgenetiska undersökningar har man också kunnat identifiera gener som ligger till grund för cancersårbarheten och de mutationer som leder till att cancer lättare uppstår. I vissa släkter har man tack vare dylika genundersökningar kunnat fastställa eller utesluta en hög cancerrisk. Det intresse detta väckt såväl inom medicinen som i medierna har lett till att både läkare som behandlar cancerpatienter samt patienterna själva och deras anhöriga har blivit medvetna om dessa möjligheter. Allt oftare önskar man därför utreda huruvida en diagnostiserad cancer kan ha genetisk bakgrund. Avsikten med denna artikel är att ge läsaren en uppfattning om hur man bedriver den genetiska rådgivningen vid ärftlig cancer, vilka frågor man försöker besvara och vad som händer under själva rådgivningen.

HUR ÄRFTLIG BENÄGENHET FÖR CANCER FASTSTÄLLS

Utredning av en eventuell ärftlig cancersårbarhet påbörjas på initiativ av antingen den som insjuknat, en släkting till patienten eller av den behandlande läkaren. Tecken på att det kan röra sig om en ärftlig form av cancersårbarhet är att likadana tumörer förekommer i släkten, att patienten är osedvanligt ung och att samma patient har flera primärtumörer. Om t.ex. samma patient har såväl bröst- som äggstockscancer utgör detta starka indicier på ärftlig benägenhet för dessa cancerformer. Om patienten har flera maligna primärtumörer i kolon eller både kolon- och livmodercancer, tyder detta starkt på ärftligt nonpolypöst kolorektalcancersyndrom (hereditary nonpolypo-

FÖRFATTAREN

MKD Kristiina Aittomäki är specialläkare vid Enheten för medicinsk genetik vid Helsingfors universitetscentralsjukhus.

sis colorectal cancer, HNPCC). Ibland kan det finnas flera cancerpatienter i samma släkt, men de har alla olika tumörer. Också då kan en ärftlig benägenhet ligga i bakgrunden, om en del eller många av dem som insjuknat är unga, eller om tumörerna är ovanliga.

Då släktanamnesen ger ett klart stöd för att det rör sig om ärftlig benägenhet för cancer, kan man remittera patienten direkt till genetisk rådgivning vid universitetssjukhusens enheter för medicinsk genetik eller vid Väestöliittos och Folkhälsans genetiska kliniker. Om släktbelastningen inte förfaller speciellt grav men om man ändå önskar utreda saken, får man hjälp vid Cancerorganisationernas polikliniker där speciellt utbildade sjukskötare ger råd efter att genom intervju ha utrett den ärftliga bakgrunden. Om släktanamnesen tyder på ärftlig benägenhet, hänvisas patienten till enheterna för medicinsk genetik.

Den genetiska rådgivningen vid misstanke om genetisk cancersårbarhet är en mångskiftande process. Hit hör att utreda och fastställa släktanamnesen, att bedöma risken för genetisk cancersårbarhet, att mångsidigt evaluera situationen tillsammans med patienten samt att vid behov ordna om att tester utförs och att ordna uppföljningen.

UTREDNING OCH VERIFIERING AV SLÄKTANAMNESEN

När benägenheten för att insjukna i cancer skall utredas inleder man med släktanamnesen. Även om misstanken grundar sig på de uppgifter patienten gett om cancerfall i släkten, utgör detta inte tillräcklig grund för riskbedömning och beslut om att utföra genetiska tester. Visserligen är bröstcanceranamnesen mycket tillförlitlig [1], men beträffande tumörer i abdominalregionen är läget det rakt motsatta. Man bör därför kontrollera uppgifterna om patienternas kliniska och patologisk-anatomiska diagnoser samt uppgifter om behandlingen i journaler.

BEDÖMNING AV RISKEN FÖR CANCERSÅRBARHET

Det är möjligt att bedöma sannolikheten för att en släkt har ökad risk för insjukna i cancer när man känner tumörernas histologiska typ och i viken ålder släktmedlemmar insjuknat. Risken bör alltid först bedömas för hela släkten utifrån anamnesen, och därefter kan man ta ställning till risken för en enskild medlem. För vissa cancerformer finns det internatio-

nell fastställda kriterier med vars hjälp man kan identifiera släkter med hög risk, t.ex. Amsterdamkriterierna för HNPCC [2]. I praktiken indelas släkter i tre grupper. 1) Låg risk, där risken inte är märkbart högre än hos den övriga befolkningen. 2) Måttligt ökad risk, där släktanamnesen tyder på att risken att insjukna är högre än hos den övriga befolkningen men i alla fall lägre än i släkter som har en ärftlig cancersårbarhet. 3) Hög insjukningsrisk. Patienter som hör till den sista gruppen bör remitteras till genetisk rådgivning, där man överväger om gentester bör utföras. Det anses såväl befogat som tillrådligt att följa personer som har en hög risk. Det gäller dock att vara medveten om att risken för olika individer i samma släkt ligger mellan hög risk och den risk som befolkningen i övrigt har.

GENETISK RÅDGIVNING

Genetisk rådgivning innebär att man klarlägger förekomsten av cancer i patientens släkt. Utifrån detta redogör man för vilken risk det finns för ärftlig benägenhet att insjukna i cancer. Den absoluta majoriteten av alla genetiskt betingade cancersyndrom har autosomal dominant arvsång. Detta medför att barnen till varje bärare av en muterad gen löper en femtio procents risk att arva den skadade genen. Risken för att en mutationsbärare skall insjukna i cancer varierar ändå avsevärt vid de olika syndromen. Vid genetisk rådgivning förklarar man på ett lättfattligt sätt för patienten hur sjukdomsbenägenheten nedärvs och hur detta inverkar på risken för cancersårbarhet. Varje syndrom medför en hög risk att insjukna i en typ av cancer men inte i alla former av maligna sjukdomar. Därför kan man oftast rekommendera en selektiv klinisk uppföljning av patienter som är bärare av en sårbarhetsgen. För patienten är det naturligtvis viktigt att fastställa huruvida risken att insjukna är hög, men också att eventuell cancer förebyggs och att de alternativ som står till buds för en tidigt cancerdiagnos diskuteras.

GENETISKT TEST FÖR CANCERSÅRBARHET

Det är möjligt att utföra genetiska tester i släkter som har en hög risk i de fall där den involverade sårbarhetsgenen är känd. Rådgivning är en viktig del av testningen [3]. För närvarande inleds den genetiska undersökningen med att man först testar en patient som insjuknat i cancer (diagnostiskt test) i

varje enskild familj. Om man hos patienten kan påvisa en mutation i en sårbarhetsgen, kan man erbjuda också andra medlemmar av släkten ett genetisk test. Då det gäller friska klienter kallas detta prediktiv gentestning.

Före gentestningen bör man redogöra för patienten vilket resultatet av ett prediktivt test betyder för hälsoriskerna och behovet av klinisk uppföljning. Däremot är det vanskligt att på förhand bedöma vilken inverkan resultatet kan ha i stort, i synnerhet är det svårt att förutsäga den individuella psykosociala betydelsen av resultatet. Det är därför speciellt betydelsefullt att man vid prediktiv testning först ger genetisk rådgivning. All forskning visar emellertid att en betydande del av de personer som har en ökad risk, vill få den utredd med hjälp av genetiska tester och att de undersökta klienterna under uppföljningen har varit tillfreds med det beslut som fattats [4, 5].

UPPFÖLJNING

Det har givits internationella rekommendationer för hur bärare av sårbarhetsgener skall följas upp [6, 7]. För ett flertal cancerformer har man fortfarande ändå inte tillräcklig kunskap om vilken betydelse detta har. När man avlägsnar polyper, som vid HNPCC-syndrom senare möjligen skulle bli maligna, kan man verkligen tala om cancerprevention; det har påvisats att risken för cancer minskar avsevärt [8]. Då det gäller sårbarheten för bröst- och äggstockscancer förefaller resultaten av uppföljningen i den första prospektiva undersökningen vara skrala. [9]. Man får nog en betydande minskning av cancerrisken med profylaktisk bilateral mastektomi och ooforektomi vid rätt tidpunkt. Mastektomi är emellertid en svårt traumatiserande åtgärd och ooforektomi medför svårigheter pga. att det kräver hormonbehandling även om det inte är aktuellt för patienten att fertiliteten bevaras. I alla fall kan man med bilateral mastektomi uppnå en rentav nittioprocentig reduktion av risken för bröstcancer [10]. Det är därför befogat att skrida till denna åtgärd om patienten så vill sedan hon först har fått uttömmande genetisk rådgivning. Det är också skäl att följa kvinnor som har en hög risk för cancer fastän man inte kan identifiera den specifika genen bakom cancersårbarheten, eftersom de har en flerfaldig risk att få bröstcancer i jämförelse med kvinnor som på grund av åldern har rätt att delta i sållnings-

undersökningar. På grund av problemen med uppföljning av patienter med ökad cancersårbarhet, har man stora förväntningar då det gäller utvecklingen av målsökande cancerprevention och -terapi.

Den snabba utvecklingen av cancertekniken har lett till att utredning av ärftlig cancersårbarhet har övergått från en vetenskaplig aktivitet till en procedur som gör det möjligt att erbjuda patienten adekvat behandling och uppföljning. Genetisk rådgivning vid ökad cancersårbarhet är en tidsödande och ibland tung process. Den sakkunskap som kliniska genetiker och enheterna för klinisk genetik har, bör därför stå till buds för dessa klienter.

TACK

Docent Mirja Somer och MD Minna Pöyhönen tackas för värdefulla kommentarer.

MKD KRISTINA AITTO-MÄKI, KLINISK GENETIKER
INSTITUTIONEN FÖR KLINISK GENETIK
HELSINGFORS UNIVERSITETSCENTRALSJUKHUS
PB 140 (HAARTMANGATAN 2 B)
00029 HUS

LITTERATUR

1. Eerola H, Blomqvist C, Pukkala E, Pylhonen S, Nevanlinna H. Familial breast cancer in southern Finland: how prevalent are breast cancer families and can we trust the family history reported by patients? *Eur J Cancer* 2000; 36: 1143-8.
2. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453-6.
3. Council of Europe, European Treaty Series no. 164: Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine.
4. Aktan-Collan K, Mecklin JP, Jarvinen H, Nystrom-Lahti M, Peltomäki P, Soderling I et al. Predictive genetic testing for hereditary non-polyposis colorectal cancer: uptake and long-term satisfaction. *Int J Cancer* 2000; 89: 44-50.
5. Meijers-Heijboer EJ, Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, Tilanus-Linthorst MM, Wagner A et al. Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Lancet* 2000; 355: 2015-20.
6. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, McTiernan A et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997; 277: 997-1003.
7. <http://www.nfhdht.nl>.
8. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltomäki P et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 829-34.
9. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 159-64.
10. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 77-84.

Ärftlig magcancer

TUULA KIVILUOTO

Även om incidensen minskar, är magcancer den näst vanligaste cancerformen i världen. Magcancer förekommer familjärt samtidigt med flera andra ärftliga cancerformer. Tillsammans med familjär nonpolypotisk koloncancer, familjär polypossjukdom, Li-Fraumens syndrom, Peutz-Jeghers syndrom och familjär prostatacancer är dess frekvens större än hos normalbefolkningen. Magcancer kan dock även förekomma utan dessa familjära sjukdomar. Vid hereditär diffus magcancer har beskrivits släkter, där en autosomt dominant ärftlig E-cadher (CDH1) genmutation med rätt hög penetrans förekommer. Denna genavvikelse förklarar dock inte allt om magcancers ärftlighet. Det finns rapporter om släkter där både diffus och intestinal typ av magcancer förekommer familjärt utan CDH1-genavvikelse. Även i Finland letar man efter familjära magcancersläkter. Någon systematisk förekomst av E-cadher genavvikelse har än så länge inte påträffats i Finland.

Även om magcancers incidens minskar är denna cancerform fortfarande den näst allmännaste i världen. I Europa är incidensen 22–30/100 000, medan den i Japan är 70/100 000. I Finland var magcancer på 1980-talet den tredje allmännaste cancer hos män efter lung- och prostatacancer, och hos kvinnor den näst allmännaste efter bröstcancer. Förekomsten av magcancer har en topp i åldern 50–70 år, men sjukdomen kan förekomma hos yngre antingen sporadiskt eller ärftligt.

Bland miljöriskerna som predisponerar för magcancer torde dietära faktorer vara de viktigaste, såsom uppkomsten av nitrosaminer ur nitrater, låg konsumtion av färska vegetabilier och grönsaker, samt infektion med *H. pylori*. Magcancer har dock även ärftliga drag. Den äldsta magcancersläkten av den typen torde Bonaparte vara. Man förmodar att Napoleon själv, hans far och farfar, bror och tre systrar dog av magcancer. Sedan

gammalt vet man att risken att insjukna i magcancer hos dem som har blodgrupp A är 1,2-faldig jämfört med dem som har blodgrupp O. Enligt en hypotes kunde denna skillnad bero på avvikande struktur hos mukopolysackariderna, vilket i sin tur skulle göra magslemhinnan känslig för olika karcinogener hos dem som hör till A-gruppen.

Magcancer är till morfologin en mycket heterogen grupp. I Lauréns klassificering indelas cancerformerna i intestinal, diffus och s.k. oklassificerad typ. Den intestinala typen förekommer i allmänhet i anslutning

FÖRFATTAREN

Tuula Kiviluoto är docent i kirurgi och avdelningsöverläkare på Mejlans sjukhus vid Helsingfors universitetscentralsjukhus.

till atrofisk gastrit hos äldre personer, medan den sällsyntare diffusa typen även förekommer i yngre åldersgrupper. Magcancer är ändå ofta så heterogen till morfologin att tumören inte kan placeras i någondera gruppen.

FAMILJÄR MAGCANCER

Minimikriterierna enligt definitionen uppfylls när det i en släkt finns minst tre insjuknade, av vilka en är första gradens släkting till de två övriga insjuknade. Dessutom skall sjukdomen förekomma i minst två successiva generationer, och en skall vara under 50 år vid tiden för diagnosen. Förr trodde man att bara diffus magcancer kunde vara ärftlig på detta sätt. På senare tid har dock även en familjär ärftlig cancerform beskrivits, men dess genavvikelse är inte känd.

Utom som en rent ärftlig familjär form förekommer magcancer även i anslutning till andra ärftliga cancerformer. Incidensen är sålunda högre vid hereditär nonpolypotisk koloncancer (HNPCC). Först beskrevs detta av Vasen m.fl. 1966 [1]. Även i Finland har motsvarande fenomen beskrivits hos HNPCC-familjer med hMSH2- eller hMLH1-mutation [2]. Patienternas ålder vid insjuknandet i magcancer var i medeltal 58 år och sjukdomsrisk i medeltal 11 procent (intervall 0–40 procent). Enligt undersökningen var största delen av magcancer av intestinal typ, men även den sällsynta diffusa typen har påträffats. Replikationsfel (RER) fanns hos mer än hälften av dessa patienter.

Magcancers incidens är stegrad även i anslutning till familjär adenomatotisk polypos, Li-Fraumens syndrom och Peutz-Jeghers syndrom [1–4]. Prostatacancer är ärftlig hos 5–10 procent av fallen, och släktingarna till dessa patienter har en ökad risk att insjukna även i magcancer [5].

Vid hereditär diffus magcancer har släkter beskrivits där en autosomalt dominant nedärvd E-cadher (CDH1) genmutation förekommer. Den första rapporten om en sådan genmutation gällde tre medlemmar av en maorifamilj, vilka insjuknade i magcancer vid unga år [6]. Kort därefter rapporterades en likadan mutation hos några europeiska familjer (tre mutationer hos 10 familjer) [7, 8]. Samtidigt konstaterades att mutationen inte förekom hos åtta undersökta familjer, där intestinal magcancer hade förekommit. E-cadher/CDH1-mutationen har sedermera konstaterats i ytterligare några familjer med

diffus magcancer. Mutationens verkliga patogenetiska betydelse har dock inte klarlagts.

MAGCANCERNS ÄRFTLIGHET HOS SLÄKTENS ÖVRIGA MEDLEMMAR

Det är oklart hur magcancersläkternas friska medlemmar borde följas upp för att man skall kunna konstatera sjukdomen i ett tidigt skede. Som bekant är det svårt att diagnostisera begynnande diffus magcancer. Patientens symtom börjar typiskt först när sjukdomen gått långt. Fortfarande diagnostiseras 75 procent av patienterna i Finland först i avancerat stadium av sjukdomen (stadium III–IV). Å andra sidan utförs en mängd sållningsundersökningar på magcancers endemiska områden (t.ex. Japan), och sjukdomsdiagnosen ställs ofta i ett tidigt skede. Gastroskopi är överlägset i diagnostiken av magcancer. Diagnostiken i begynnelsestadiet förbättras med s.k. kromoendoskopi, där magslemhinnan först färgas t.ex. med metylenblått eller indigokarmint. Ändå kan inte de här metoderna garantera att diffust karcinom konstateras på ett tidigt stadium. Diffus cancer förekommer i begynnelsestadiet i slemhinnans lamina propria som enstaka signetringsceller eller som cellöar under en mm i diameter under det friska epitelet [9].

Nyligen har det publicerats en multinationell undersökning om friska unga medlemmar av magcancersläkter vilka är bärare av E-cadher genmutation. I dessa familjer har CDH1-mutationen en mycket hög penetrans: nästan alla medlemmar med mutationen insjuknar i magcancer under uppföljningen. Forskarna rapporterar att total gastrektomi gjordes profylaktiskt på fem s.k. friska bärare av genavvikelsen i två familjer. I noggranna undersökningar fann man hos alla neoplastiska lesioner, som man inte hade hittat preoperativt eller till en början i preparatet. I histologiska undersökningar såg man signetringsceller antingen som enstaka celler eller små cellöar under en frisk slemhinna eller i lamina propria. I tre fall var cellöarna mindre än en centimeter i diameter [9].

Profylaktisk kirurgi används ofta som behandling av flera familjära cancertyper. Profylaktisk mastektomi minskar risken för familjär bröstcancer. Profylaktisk ooforektomi förbättrar prognosen för familjemedlemmar som är bärare av mutationerna BRCA1 och BRCA2 [10, 11]. Profylaktisk tyreoidektomi förhindrar medullärt tyreoidkarcinom att

uppstå hos friska familjemedlemmar som är bärare av RET-protoonkogen av MEN typ 2 eller som orsakar familjär medullär sköldkörtelcancer [12]. Vid familjär adenomatisk polypos i kolon är kolektomi den enda åtgärden som kan förhindra kolorektalt karcinom [13, 14]. Efter kolektomi löper dessa familjemedlemmar ännu ökad risk att senare insjukna i karcinom i duodenum, ventrikel eller gallgångarna [14, 15]. Total gastrektomi eliminerar givetvis magcancerrisken vid familjär magcancer, men fortfarande har dessa familjemedlemmar en ökad risk att insjukna i andra cancerformer, såsom kvinnor i lobulärt mammarkarcinom [16] och män i prostatakarcinom [5].

EGNA RESULTAT

Vi har tillsammans med Genetiska institutionen vid Helsingfors universitet utrett finländarnas ärftliga disposition för magcancer. Hittills har vi klarlagt 28 släkter som fyller kriterierna för familjär cancer och 30 s.k. suspekta släkter. Vi har även undersökt 11 av 13 insjuknade medlemmar av en sådan släkt och fann att ingen av dem hade E-cadherins mutation [17]. I ljuset av detta fynd förklarar E-cadherins mutation bara en del av ärftligheten i magcancersläkterna och har åtminstone än så länge inte visats ha betydelse för ärftligheten av familjär magcancer i finländska släkter.

Hittills har vi utrett släktkartan hos sammanlagt 28 släkter som fyller kriterierna för familjär magcancer. Till en annan större grupp har vi hänfört s.k. suspekta släkter. Hittills har vi erbjudit släkternas friska medlemmar endoskopisk uppföljning om de önskat det. Än så länge torde vi inte i Finland ha orsak att gå till profylaktisk gastrektomi, eftersom genavvikelsen och dess penetrans ännu inte har klarlagts. Undersökningen har försvårats av att magcancer sällan förekommer i ärftlig form. I Finland har den kirurgiska behandlingen av magcancer hittills heller inte koncentrerats regionalt, utan de sällsynta fallen sprids på många enheter. Skribenten vore mycket tacksam om läsarna kunde medverka till att hitta släkter och meddela om misstänkta fall.

DOCENT TUULA KIVILUOTO
HELSINGFORS UNIVERSITETSCENTRALSJUKHUS
II KIRURGISKA KLINIKEN
PB 340
00029 HUS
tuula.kiviluoto@hus.fi

REFERENSER

1. Vasen HFA, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G et al. Cancer risk in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1020-7.
2. Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, Mecklin JP, Järvinen HJ. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 1997; 74: 551-5.
3. Lindor NM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. May Familial Cancer Program. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1039-71.
4. Varley JM, McGown G, Thorncroft M, Tricker KJ, Teare MD, Santibanez-Koref MF et al. An extended Li-Faumeni kindred with gastric carcinoma and a codon 175 mutation of TP53. *J Med Genet* 1995; 32: 942-5.
5. Matikainen MP, Pukkala E, Schleutker J, Tammela TL, Koivisto P, Sankila R et al. Relatives of prostate cancer patients have an increased risk of prostate and stomach cancers: a population-based, cancer register study in Finland. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 223-30.
6. Geilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392: 402-5.
7. Gayther SA, Gorringe KL, Ramus SJ, Huntsman D, Roviello F, Grehan N et al. Identification of germline E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res* 1998; 58: 4086-9.
8. Richards FM, McKee SA, Rajpar MH, Cole, TR, Evans DG, Jankowski JA et al. Germline E-cadherin gene (CDH1) mutations predispose to familial gastric cancer and colorectal cancer. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 607-10.
9. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, MacLeod PM, Hayashi A, Monaghan KG et al. Early Gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med* 2001; 344: 1904-9.
10. Hartman LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 77-84.
11. Grann, VR, Jacobson JS, Whang W, Hershman D, Heitjan DF, Antman KH et al. Prevention with tamoxifen or other hormones versus prophylactic surgery in BRCA1/2-positive women: a decision analysis. *Cancer J Sci Am* 2000; 6: 13-20.
12. Lallier M, St-Vil D, Giroux M, Huot C, Gaboury L, Oligny L et al. Prophylactic thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma in gene carriers of MEN2 syndrome. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 846-8.
13. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1946-52.
14. King JE, Dozois RR, Lindor NM, Ahlquist DA. Care of patients and their families with familial adenomatous polyposis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 57-67.
15. Kashiwagi H, Spigelman AD. Gastrointestinal lesions in familial adenomatous polyposis. *Surg Today* 2000; 30: 675-82.
16. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999; 36: 873-80.
17. Avizienyte E, Launonen V, Salovaara R, Kiviluoto T, Aaltonen L. E-cadherin is not frequently mutated in hereditary gastric cancer. *J Med Genet* 2001; 38: 49-52.

Ärftlig predisposition för koloncancer

HEIKKI J. JÄRVINEN

Ärftligt nonpolypöst kolorektalcancersyndrom (hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome, HNPCC) är en dominant ärftlig predisposition som utöver kolorektal cancer är förknippad med ökad risk för cancer i livmodern, ovarierna, ventrikeln, urinvägarna och gallgångarna. Den orsakas av en mutation i DNA-mismatchreparationsgenen (MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 eller MSH6). Mutationen i en cancersläkt kan påvisas med molekylgenetisk diagnostik. När mutationen konstateras, kan släktmedlemmarnas mutationsstatus fastställas, vilket befriar släktens friska medlemmar från ett onödigt cancerhot och möjliggör samtidigt cancersållning för dem som har mutationen. Sållningen minskar avsevärt risken för cancer och dödlighet hos mutationsbärarna.

Sammanlagt fem mutationer i DNA-mismatchreparationsgenen (DNA mismatch repair gene), MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 eller MSH6 har konstaterats orsaka predisposition för kolorektal cancer (hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome, HNPCC) [1]. Till detta canceranlag hör framför allt en stor risk för koloncancer och livmodercancer vid unga år (i genomsnitt 40–44 år), men också risken för en mängd andra cancerformer är förhöjd [2]. I dag känner man till mer än 300 patogena mutationer som orsakar HNPCC-syndrom [3]. Merparten av dem befinner sig antingen i MSH2- eller MLH1-genen. När släktens specifika mutation identifierats, blir det möjligt att göra preliminära gentester, med vilka cancerpredispositionen antingen kan bekräftas eller uteslutas hos släktens friska medlemmar.

Till exempel i Finland känner man till 82 HNPCC-familjer, vilkas patogena mutation kan testas. Fram till juni 2001 har mer än 1000 av familjernas medlemmar deltagit i mutationstesterna och nästan 500 har kon-

staterats vara mutationsbärare. Mer än hälften av dem är helt friska och symtomfria. Den största nyttan med testningen är lättningen över ett negativt testresultat. Å andra sidan har mutationsbärarna nytta av profylaktiska sållningsundersökningar för tidig diagnostik eller profylax av cancer, såsom kolonoskopier för att finna och behandla kolonadenom och begynnande cancer. Finlands nationella HNPCC-register kan på detta sätt förlänga HNPCC-släktmedlemmarnas förväntade livstid och minska i synnerhet den yngre populationens allmänna cancerdödlighet på ett systematiskt sätt. I denna arti-

FÖRFATTAREN

Professor Heikki Järvinen är avdelningsöverläkare med ansvar för kolorektalkirurgin på Mejlans sjukhus, Helsingfors universitetscentralsjukhus.

TABELL 1. *Amsterdamkriterierna för HNPCC*

1. Minst tre histologiskt bekräftade kolorektalcancerfall i familjen; en patient skall vara första gradens släkting med de två övriga
2. Cancerfall i minst två generationer
3. Minst en patient är under 50 år när diagnosen ställs
4. Familjär adenomatotisk polypos är utesluten

kel ges en översikt av principerna för identifiering och sållning av HNPCC-familjer.

IDENTIFIERING AV HNPCC

De mest karakteristiska kännetecknen på ärftligt nonpolypöst kolorektalcancersyndrom är högersidig koloncancer vid unga år (genomsnitt 41 år) hos flera första gradens släktingar [1]. Dessutom kan två eller flera tumörer förekomma synkront eller metakront inom 15 år efter den första tumören hos upp till hälften av patienterna. Tumörerna är ofta mucinösa eller dåligt differentierade och de kan förete signetringsceller. Tumörens DNA-substans är oftast diploid eller nästan diploid [4]. Efter behandling av tumören är prognosen bättre än efter sporadiskt kolonkarcinom [5]. Inget av de beskrivna dragen är ensamt diagnostiskt, och därför utvecklade en internationell HNPCC-forskargrupp (ICG on HNPCC) år 1990 kliniska kriterier för HNPCC för att underlätta identifieringen av den ärftliga sjukdomen (Tabell 1). Dessa s.k. Amsterdamkriterier har fått kritik för att de är för stränga, eftersom t.ex. livmodercancer eller andra cancerformer inte beaktas, vilket leder till underdiagnostik av tillståndet och innebär att många möjliga familjer med cancerpredisposition inte sållas. Amsterdamkriterierna har senare modifierats så att ett eller två av tre cancerfall kan vara cancer i endometriet, tunntarmen eller i uroepitelet i stället för kolonkarcinom [6].

Till spektret av HNPCC-tumörer hör faktiskt minst åtta tumörtyper utöver koloncancer: cancer i endometriet, ovarierna, gallgångarna, uroepitelet, njurarna, ventrikeln och tunntarmen samt hjärntumörer, i synnerhet glioblastoma multiforme [2, 7]. En mängd andra cancerformer kommer eventuellt att ingå i listan över syndromets tumörer, såsom bröstcancer, pankreas-

TABELL 2. *Akkumulativ prevalens av olika cancerformer före 70-årsåldern i A) den finländska populationen generellt (1991–1995) och B) hos 360 finska HNPCC-mutationsbärare (1953–1995); [2]*

Tumörtyp	A (%)	B (%)
Kolon och rektum	1,6	82
Endometrium	1,3	60
Ventrikel	0,8	13
Ovarium	1,3	12
Urinblåsa, ureter, uretra	0,7	4,0
Hjärna	0,9	3,7
Njure	0,8	3,3
Gallgångar, gallblåsa	0,2	2,0

cer och lymfom. I Tabell 2 visas den ackumulativa cancer risken för olika cancer typer hos mutationsbärarna upp till 70-årsåldern jämfört med motsvarande risksiffror i den finländska populationen i genomsnitt [2]. Risksiffrorna är till hjälp när man bedömer lämpligheten av sållning vid olika cancerformer.

MOLEKYLGENETISK DIAGNOSTIK

I epidemiologiska undersökningar som grundar sig på utredning av familjebakgrunden räknar man med att HNPCC-syndromet förklarar 0,5–3 procent av alla nya fall av kolorektalcancer [1]. I en undersökning baserad på ett finländskt populationssampel bestämdes mikrosatellitinstabiliteten (MSI) för 1050 kolorektalcancertumörer. MSI hör till HNPCC-tumörernas karakteristika, även om den påträffas även i en del sporadiska cancerfall. Om tumörprovet var MSI-positivt söktes MLH1- och MSH2-genmutationer med hjälp av gensekvensering. En mutation som framkallar HNPCC-syndrom fanns hos 2,8 procent i det finländska kolorektalcancermaterialet [8]. Utgående från detta kunde man dra slutsatsen att merparten av HNPCC-familjerna och -patienterna kan igenkännas genom att man bestämmer MSI hos sådana nya koloncancerfall som konstateras före 50-årsåldern eller där koloncancer eller endometriumcancer förekommit hos någon släkting av första graden. I MSI-positiva fall (cirka 10 procent av samtliga) bör man leta efter en mutation i könsceilinjen med genomisk sekvensering från DNA-mismatchreparationsgenen. Proceduren minskar dyra genetiska analyser men kan ändå finna

TABELL 3. Förekomst av mutationer i DNA-duplikationsfelskorrektionsgenen i familjer som inskrivits i det finländska HNPCC-registret (juni 2001)

Den patogena mutationens lokalisation	Antal familjer
<i>MLH1</i>	
Exon 16 (mut 1)*	42
Exon 6 (mut 2)*	14
Exon 4 (mut 3)*	8
Exon 17	2
Exon 17	1
Exon 14	1
Exon 14	1
Exon 12	2
Exon 12	1
Exon 3-5	1
<i>MSH2</i>	
Exon 6	1
Exon 9	1
Exon 10	2
Exon 12	2
Exon 12	1
<i>MSH6</i>	
Exon 4	1
Exon 4	1
<i>Mutation okänd; Amsterdamkriterier +</i>	24
<i>Mutation okänd; Amsterdamkriterier –</i>	28

*S.k. foundermutation

nästan alla HNPCC-fall. Helt nyligen har man dock märkt att MSI-testet kan vara otillförlitligt när det gäller att konstatera mutationer av MSH6-genen [9]. Å andra sidan kan MSH2-, MSH6- och MLH1-genernas expression påvisas i tumörvävnaden immunhistokemiskt [10]; utebliven expression av någon gen tyder på mutation i den aktuella genen. En immunhistokemisk undersökning kan sålunda ersätta MSI-bestämningen, även om användning av båda testerna rekommenderas tills vidare. Utom att MSI-bestämningen inte är tillförlitlig i en liten del av HNPCC-fallen, återstår cirka 30 procent cancerfamiljer där man på kliniska grunder har skäl att misstänka HNPCC-bakgrund, men inte kan hitta en mutation i könscellinjen. Det hävdas att man kan finna en könscellinjemutation som orsakar HNPCC-predisposition i tre procent av alla nya koloncancerfall. Mutationsletandet i den finländska populationen underlättas av att en s.k. foundermutation av tre MLH1-gener förekommer hos mer än tre fjärdedelar av finländska HNPCC-familjer (Tabell 3).

PROGNOSTISK GENETISK TESTNING

När en specifik patogen mutation hittas i en familj med klinisk misstanke om HNPCC, blir det möjligt att testa familjens friska medlemmar i fråga om denna mutation. I praktiken befriar detta mutationsnegativa familjemedlemmar och deras avkomma från en extra cancerrisk, samt behovet av sällningsundersökningar och därmed förknippade bekymmer. Profylaktisk cancersällning kan sedan koncentreras till mutationspositiva familjemedlemmar. Prognostisk genetisk testning är ändå förknippad med flera potentiella problem. Konstaterad hög cancerrisk hos mutationsbärare kan ge stor ångest och få andra oönskade effekter, såsom diskriminering bland arbetsgivare eller försäkringsbolag. Dessa psykologiska och sociala problem måste vägas mot de klara fördelar som uppnås genom effektivare sällning, när de som behöver sällning identifieras. Det är viktigt att familjens riskpersoner före testningen får tillräcklig information om cancerrisken, cancerprofylaktiska åtgärder och eventuella negativa sidor med testningen. Enligt en finländsk undersökning deltog 85 procent av HNPCC-familjernas friska medlemmar i rådgivningen och 75 procent testades [11], medan bara 43 procent kom till testning i USA [12]. Skillnaden ansågs bero på att rådgivningen i Finland alltid var personlig och individuell, och dessutom att befolkningens allmänna attityd till hälsovård och profylax är tämligen positiv.

KLINISK UPPFÖLJNING

Cancerbekämpningen hos HNPCC-familjernas mutationspositiva personer kan göras på många sätt: 1) klinisk sällning för att konstatera cancerförstadier och tidig cancer, t.ex. kolonoskopi, 2) profylaktisk operation i avsikt att avlägsna ett eller flera organ där cancer oftast förekommer (kolon, uterus, ovarierna) innan cancer eller dess förstadier utvecklats (adenom, adenomatotisk hyperplasi), 3) kemoprevention, t.ex. med NSAID för att minska adenombildning i tarmen. Acetosalicylat och COX2-inhibitorer ser ut att minska adenombildning i tarmen och t.o.m. eliminera adenom. Mekanismen kan fungera även vid HNPCC [13], men läkemedelspreventiöns effekt på andra cancerformer än kolorektalcancer är okänd. Man kan inte heller upphöra med sällningen i förlitan enbart på läkemedelsprevention. Många omständighe-

TABELL 4. Sällningsrekommendationer för mutationspositiva medlemmar av HNPCC-familjer

1. Kolonoskopi med 2–3 års intervaller från och med 20–25-årsåldern
2. Sugbiopsi från endometriet med 2–3 års intervaller från och med 35-årsåldern: eventuellt intravaginal ultraljudsundersökning för kontroll av ovarierna
3. Alternativt profylaktisk kolektomi (+ ileosigmoidostomi)/hysterektomi (ovariektomi?) i tillämpliga fall

ter talar för profylaktisk operation av HNPCC-patienter, närmast kolektomi och hysterektomi, ibland t.o.m. ovariektomi [14]. Å andra sidan ställer sig de flesta yngre mutationsbärare främmande till att låta avlägsna ett friskt organ, vilket dessutom ofta onekligen är förknippat med risk för komplikationer. I praktiken är den viktigaste preventionsformen regelbundet upprepad kolonoskopi, varvid alla synliga polyper avlägsnas. Kolonoskopi lämpar sig givetvis utom för mutationsbärare även för dem som inte vill ha mutationstest och dem vars predisponerande gen inte är känd.

Det har visats att kolonoskopisällning upptäcker kolonkarinom hos HNPCC-familjernas riskmedlemmar på ett tidigare stadium än vad som skulle vara möjligt om man undersöker enbart efter symtomen [15]. I den enda kontrollerade långtidsuppföljningsstudien, där kolonoskopi gjordes med tre års intervaller eller inte alls (enligt riskmedlemmens önskemål), förekom inte ett enda dödsfall på grund av kolorektalcancer och antalet cancerfall minskade 62 procent på 15 år på grund av polypektomierna [16]. Även totalmortaliteten minskade 65 procent i skopigruppen jämfört med osållade. Effekten var statistiskt signifikant även hos enbart mutationsbärare, även om denna grupp var ganska liten, bara 90. Det är oklart hur långa endoskopiintervallen skall vara. Det har föreslagits att skopier skall göras oftare, med ett eller två års intervaller, eftersom adenomens progression till cancer ser ut att vara speciellt snabb hos HNPCC-patienter. Å andra sidan är skopier behäftade med risken att en del adenom inte upptäcks, vilket kan leda till att cancern i några fall hinner progrediera långt. Av den här orsaken är pro-

fylaktisk kolektomi och ileorektal eller ileosigmoidal anastomos ett gott alternativ till uppföljning, åtminstone om adenomen återkommer och om endoskopierna är smärtsamma och tekniskt besvärliga. Man bör beakta att det kan bli upp till 20–30 kolonoskopier under en livstid, om de inleds i 20-årsåldern. En profylaktisk operation underlättar avsevärt kontrollen av den återstående korta stumpen av rektum-sigma.

Erfarenheterna av uppföljning av andra cancer typer än koloncancer hos HNPCC-patienter är knapp. Det har konstaterats att risken för endometriumcancer är t.o.m. större än risken för koloncancer hos mutationspositiva kvinnor, cirka 60 procent före 70-årsåldern [2]. Den risken kan anses tillräckligt stor för att motivera profylaktiska endometriumbiopsier med 2–3 års intervaller börjande i 35-årsåldern. Undersökningen kan kompletteras med intravaginal ultraljudsundersökning, varvid även ovarierna kan ses (Tabell 4). Även sällning av andra cancerformer som ingår i HNPCC-syndromet, t.ex. med gastroskopi eller cytologisk undersökning av urinprov, har diskuterats. Dessa cancerformer (ventrikelcancer, uroepitelcancer) är relativt sällsynta, och forskningsdata saknas, vilket gör det svårt att bedöma nyttan med sådana ytterligare sällningar. Enligt våra hittills opublicerade iakttagelser har mutationsbärarna inte konstaterats ha mer cancerförstadier i ventrikeln vid gastroskopi än sina mutationsnegativa släktingar [Renkonen-Sinisalo och medarbetare], vilket skulle tyda på att gastroskopier kanske inte erbjuder profylaktiska möjligheter.

Man bör hålla i minnet att inget sällningsprogram kan garantera ett fullkomligt skydd för HNPCC-mutationbärarna med tanke på alla tänkbara cancerformer. Det är kanske viktigare att använda en så klar kontinuerlig sällning som möjligt av de allmänaste cancerformer som effektivt kan förebyggas (kolon, endometrium), än att försöka täcka alla tänkbara cancerformer med omfattande men osäkra undersökningar. Med den principen finns mutationsbärarna säkrast kvar i kontrollerna och programmet skapar inte alltför stor ångest.

PROFESSOR HEIKKI JÄRVINEN
HELSINGFORS UNIVERSITETSCENTRALSJUKHUS
MEJLANS PB 340
00029 HNS
HEIKKI.JARVINEN@HNS.FI

REFERENSER

1. Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999; 36: 801–18.
2. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA mismatch repair genes. *Int J Cancer* 1999; 89: 214–8.
3. Peltomäki P, Vasen HFA and the ICG on HNPCC. Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer: database and results of a collaborative study. *Gastroenterology* 1997; 113: 1146–58.
4. Kouri M, Laasonen A, Mecklin J-P, Järvinen HJ, Franssila K, Pyyrönen S. Diploid predominance in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma evaluated by flow cytometry. *Cancer* 1990; 65: 1825–9.
5. Sankila R, Aaltonen LA, Järvinen HJ, Mecklin J-P. Better survival rates in patients with MLH1-associated hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology* 1996; 110: 682–7.
6. Vasen HFA, Watson P, Mecklin J-P, Lynch HT and the ICG on HNPCC. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453–6.
7. Vasen HFA, Wijnen JTh, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1020–7.
8. Salovaara R, Loukola A, Kristo P, Kääriäinen H, Ahtola H, Eskelinen M et al. Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2193–200.
9. Wu Y, Berends MJW, Mensink RGJ, Kempinga C, Sijmons RH, van der Zee AGJ et al. Association of hereditary nonpolyposis colorectal cancer-related tumours displaying low microsatellite instability with MSH6 germline mutations. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1291–98.
10. Thibodeau SN, French AJ, Roche PC, Cunningham JM, Tester DJ, Lindor NM et al. Altered expression of hMSH2 and hMLH1 in tumors with microsatellite instability and genetic alterations in mismatch repair genes. *Cancer Res* 1996; 56: 4836–40.
11. Aktan-Collan K, Mecklin J-P, Järvinen HJ, Nyström-Lahti M, Peltomäki P, Söderling I et al. Predictive genetic testing for hereditary non-polyposis colorectal cancer: uptake and long-term satisfaction. *Int J Cancer* 2000; 89: 44–50.
12. Lerman C, Hughes C, Trock BJ, Myers ME, Main D, Bonney A et al. Genetic testing in families with hereditary nonpolyposis colon cancer. *J Amer Med Assoc* 1999; 17: 1618–22.
13. Ruschoff J, Wallinger S, Dietmaier W, Bocker T, Brockhoff G, Hofstädter F et al. Aspirin suppresses the mutator phenotype associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer by genetic selection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 11501–6.
14. Church JM. Prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann Med* 1996; 28: 479–82.
15. Vasen HFA, Taal BG, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH, Kleibeuker JH et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: results of long-term surveillance in 50 families. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1145–8.
16. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 829–34.

Ärftlig benägenhet för bröstcancer

HANNALEENA EEROLA OCH HELI NEVANLINNA

Man känner för närvarande till två gener, BRCA1 och BRCA2, i vilka mutationer leder till en stor risk för bröst- och ovariecancer samt eventuellt också för andra former av cancer. Bärare av dessa skadliga mutationer kan identifieras med diagnostiska laborietest. Preventiva åtgärder har visat sig vara mycket lovande för att minska incidensen av bröstcancer i högrisksläkter och hos bärare av genmutationer. För behandlingen av bröstcancer är det därför viktigt att man kan identifiera sådana släkter och personer eftersom genetisk diagnostik, klinisk rådgivning och behandling har stor klinisk betydelse. I denna översikt presenteras grundläggande fakta om generna för ökad cancerbenägenhet, deras kliniska signifikans och mer specifikt vad det innebär för finländska bröstcancerpatienter och -släkter.

Bröstcancer är en heterogen sjukdom vars etiologi för det mesta är okänd. Släktanamnesen bedöms som en av de viktigaste riskfaktorerna eftersom 7 procent orsakas av ärftliga genmutationer som leder till en kraftigt ökad cancerrisk. Ärftliga faktorer kan påverka uppkomsten av bröstcancer i 27 procent av alla fall [1] och omkring 30 procent av alla patienter har en eller flera släktingar med bröstcancer [2]. Sjukdomen är också vanlig; omkring en av tio kvinnor kommer att insjukna under sin livstid [3]. Det är möjligt att sjukdomen av en tillfällighet kan uppträda hos flera personer i samma släkt, varför man borde kunna urskilja fall med verklig genetisk benägenhet för cancer för vilka rådgivning och uppföljning därför är till nytta. Följande drag är förknippade med genetisk bakgrund: många patienter förekommer i flera generationer av samma släkt, patienterna är förhållandevis unga när diagnosen ställs och tumören uppträder bilateralt eller som multipla härdar. Vidare är genetisk benägenhet för bröstcancer nära förknippad med benägenhet för ovariecancer. Om både bröst- och ovariecancer

uppträder i en släkt tyder det på att någondera av bröstcancergenerna BRCA1 eller BRCA2 är involverad. Dessa två gener är de hittills kända viktiga generna som predisponerar för bröst- och ovariecancer.

SÅRBARHETSGENER

Man uppskattar att omkring 7 procent av alla bröstcancerfall beror på mutationer som medför en ökad benägenhet att insjukna [4]. Ursprungligen ansåg man att omkring 80 procent av alla fall av ärftlig bröstcancer berodde på de två viktigaste bröstcancergenerna BRCA1 och BRCA2 [5, 6]. Nyare rön visar emellertid

FÖRFATTARNA

Heli Nevanlinna är docent i genetik och arbetar som genetiker på Kvinnokliniken vid HUCS och MKD Hannaleena Eerola är forskare vid samma klinik och vid Kliniken för cancersjukdomar.

att dessa gener i alla undersökta populationer är involverade hos ca 30 procent av de släkter som har en hög förekomst av bröstcancer [7]. Andra, än så länge oidentifierade gener kan ligga bakom uppkomsten av en stor del av de maligna brösttumörerna [8, 9], och intensiva undersökningar görs av nya gener [10]. Det har också föreslagits att benägenheten för bröstcancer kan nedärvas recessivt [11]. En ringa andel, mindre än en procent, av bröstcancerfallen uppträder på grund av sällsynta mutationer i könscellerna som orsakar andra syndrom med hög cancer-risk, såsom p53 vid Li-Fraumeni syndromet, PTEN vid Cowdens syndrom och STK11 (eller LKB1) vid Peutz-Jeghers syndrom [12].

Man har föreslagit många gener som sårbarhetsgener för bröstcancer. Mutationer i CHK2, p16, androgenreceptorgen och östrogenreceptorgen kan i vissa släkter leda till predisposition för bröstcancer [13, 14]. Andra, kanske vanligare mutationer kan leda till en mindre markant ökning av risken. Till exempel mutationer i ATM-genen [15], som orsakar den recessiva neurologiska sjukdomen ataxia-teleangiectasia, förmodas leda till en 4,7-faldig risk för bröstcancer hos mutationsbärare vars populationsfrekvens är 0,2–1 procent. Ett antal gener med låg penetrans men med additiva effekter kan också ligga bakom en del av den familjära anhopningen av bröstcancer [11]. Det är emellertid de gener som leder till en kraftig ökning av risken för cancer och som har en klar nedärvning som har den största betydelsen i bröstcancersläkter samt för diagnostiken och den kliniska handläggningen av dessa patienter. Generna BRCA1 och BRCA2 skall diskuteras här.

GENERNA BRCA1 OCH BRCA2

BRCA1 och BRCA2 är så kallade tumorsuppressorgener. Enligt Knudsons "two hit-modell" predisponerar en nedärvd mutation i könscellerna för uppkomsten av cancer. Denna mutation finns i den ena genallelen i kroppens alla celler. För att en tumör skall uppstå krävs det emellertid att också den normala andra allelen skadas i en bröstepitelcell. Oftast sker detta genom deletion.

Det protein som kodas av BRCA1 och BRCA2 förefaller att ha flera funktioner [översikt i referens 16]. Båda proteinerna tycks vara väsentliga för bevarandet av kromosomernas stabilitet och är involverade i DNA-reparationen. Experimentella data tyder på att dessa

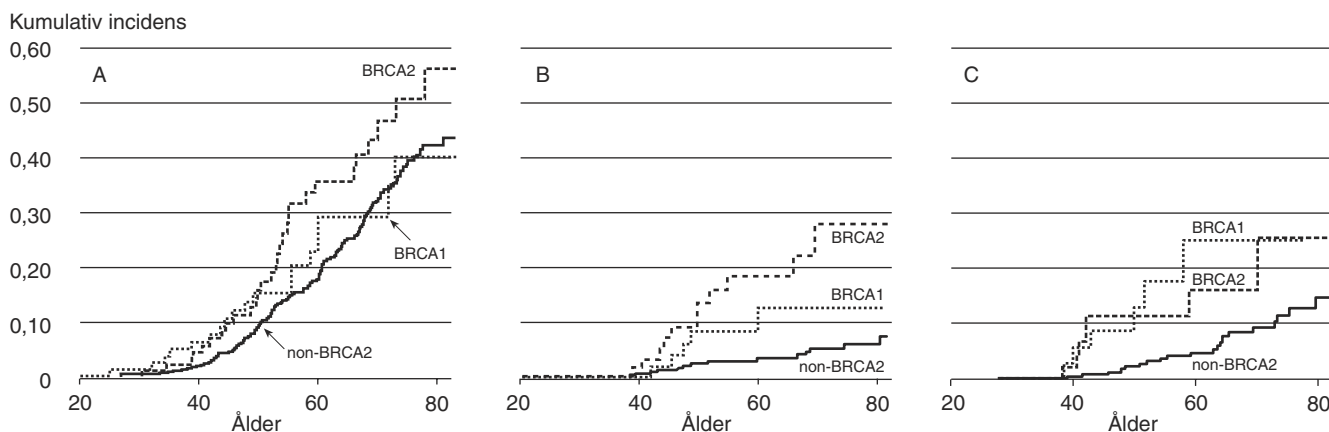
gener reglerar funktionen av andra gener. Det verkar dessutom som om de behövdes för den normala proliferationsspurten under den tidiga embryogenesen, och genaktiviteten är högre i prolifererande bröstepitelceller under puberteten samt vid graviditet och laktation.

BRCA1-genen befinner sig i regionen q21 i den långa armen på kromosom 17. Genen är stor, och 22 exoner i den kodar för ett protein som består av 1863 aminosyror [6]. BRCA2-genen finns i den långa armen, region q12-13, av kromosom 13 [17]. Den är ännu större än BRCA1, och 26 exoner kodar för ett protein med hela 3418 aminosyror. Närmare 900 olika mutationer och sekvensvariationer har rapporterats i vardera genen. De flesta mutationerna har konstaterats en gång och endast i en släkt. Mutationerna är dessutom belägna var som helst i de stora generna vilket gör sällning besvärligt. De flesta mutationerna leder till uppkomsten av ett protein som har en förkortad peptidkedja. De så kallade missense-mutationerna resulterar i att endast en nukleotid och aminosyra byts ut, och det är inte alltid uppenbart hur detta kan kopplas till cancerrisken. Det krävs omfattande studier för att påvisa den kliniska betydelsen av dessa mutationer.

PREVALENSEN AV MUTATIONER I BRCA1 OCH BRCA2

Andelen mutationer i BRCA1 och BRCA2 tycks variera i olika släkter och populationer. I de flesta släkter med ovariecancer är BRCA1 involverad, medan mutationen oftast finns i BRCA2 i släkter där det förekommer bröstcancer hos män [8]. I en stor studie omfattande flera centra (Breast Cancer Linkage Consortium) fann man dock ingen koppling till BRCA1 eller BRCA2 hos hela 67 procent av de släkter där det förekom fyra eller fem kvinnor med fyra bröstcancertumörer som hade konstaterats innan patienten fyllt sextio år [8].

Även om de flesta mutationerna i BRCA1 och BRCA2 är unika till och med för en enda släkt, finns det isolerade populationer där enskilda mutationer uppträder med hög frekvens. Till och med 2,5 procent av Ashkenazijudarna bär någon av de tre mutationerna BRCA1 185delAG (1,1 %), BRCA2 617delT (1,4 %) och BRCA1 538insC (0,1 %) [19]. Omkring 12 procent av osekterade bröstcancerpatienter [20] och 45 procent av ovariecancerpatienterna bär någon av dessa [21]. Mutationen BRCA2 999del5 konstateras hos



FIGUR 1. Den kumulativa incidensen av bröstcancer hos första gradens släktingar (föräldrar, syskon och döttrar) till bröstcancerpatienter i det finländska materialet. I den vänstra figuren (A) är alla cancerpatienter inkluderade utom indexpatienten. Standardiserade incidenskvoten (SIR) för första gradens släktingar var 12 för BRCA1-släkter, 11 för BRCA2-släkter och 8,4 för non-BRCA1/2-släkter. I den mittersta figuren (B) är sådana cancerpatienter uteslutna som rapporterats av indexpatienten. SIR för första gradens släktingar var 6,3 för BRCA1-släkter, 5,4 för BRCA2-släkter och 1,7 för non-BRCA1/2-släkter. I den högra figuren (C) visas den kumulativa incidensen av en ny bröstcancer hos patienter som tidigare insjuknat i sin första bröstcancer. SIR var 11 för patienter med BRCA1-mutationer, 10 för patienter med BRCA2-mutationer och 3,7 för patienter i bröstcancersläkter utan BRCA1- och BRCA2-mutationer.

8,5 procent av isländska kvinnor med bröstcancer och hos 7,5 procent med ovariecancer [22]. I andra populationer är mutationer i BRCA1 och BRCA2 betydligt mindre vanliga med frekvenser hos bröstcancerpatienter på 0,4–3,4 procent för BRCA1 och 0,1–1,4 procent för BRCA2. Bland patienter under 35 år har en högre frekvens rapporterats: 3,5–12,0 procent för BRCA1 och 2,7–10,7 procent för BRCA2 [9, 23–25].

MUTATIONER I FINLAND

I Finland har man hittills identifierat 18 olika mutationer i BRCA1-genen och 10 i BRCA2-genen. Några av dessa mutationer är unika för Finland medan andra har beskrivits också annanstans. Sju mutationer i vardera genen uppträder i flera släkter och har identifierats i sgs. alla de kända finländska BRCA1- och BRCA2-släkterna [26–32]. I släkter med samma s.k. basmutation (founder mutations) har man gemensamma anfäder i 7–36 generationer, 150–800 år tillbaka i tiden. Släkterna kommer från bestämda regioner. I vissa delar av landet är mutationsspektrumet därför mycket smalt och specifikt, medan det i Helsingforsregionen är bredast. Man har där påträffat alla beskrivna finländska mutationer [27].

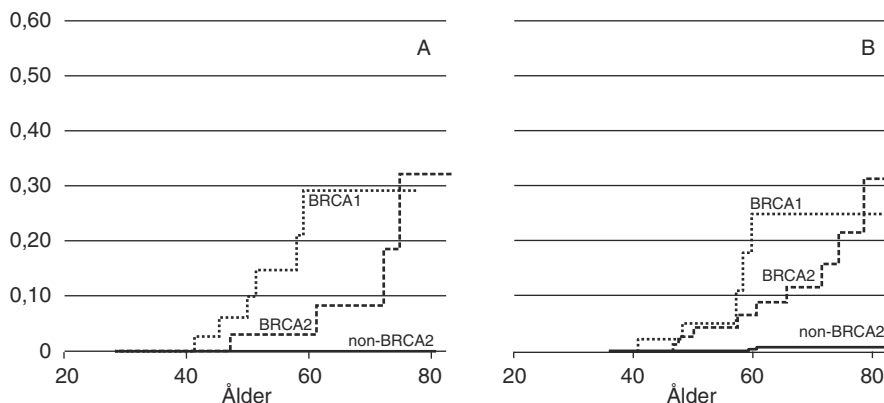
Bland 1035 oselektade bröstcancerpatienter i Helsingfors och Tammerfors sjukvårdsdistrikt fann man BRCA1 och BRCA2 basmuta-

tioner hos 1,8 procent av alla patienter och hos 9,9 procent av de patienter vars diagnos ställdes innan de fyllt 40 år [25]. BRCA2-mutationer tycks vara vanligare bland finländska bröstcancerpatienter. Prevalensen är 1,4 procent mot 0,4 procent för BRCA1-mutationer. Basmutationer i BRCA1 är däremot vanligare vid ovariecancer, och i ett material på 233 oselektade patienter var prevalensen 4,7 procent mot 0,9 procent för BRCA2 [33]. I bröstcancersläkter är sannolikheten för att en mutation skall upptäckas störst om också ovariecancer förekommer eller om sjukdomen debuterar tidigt [29–31]. Man har kunnat identifiera en mutation i endast 20 procent av de släkter som har en anhopning av bröstcancer eller bröst- och äggstockscancer, vilket tyder på att det finns andra hittills oupptäckta gener i Finland som ökar risken för bröstcancer [10, 29–31].

CANCERRISKEN I BRÖSTCANCERSLÄKTER

Risken för bröstcancer förknippad med mutationer i BRCA1 och BRCA2 varierar kraftigt. Enligt bedömningar är risken för BRCA1-bärare 85–87 procent att före 70 års ålder insjukna i bröstcancer och 44–63 procent att få ovariecancer. Motsvarande risker när mutationen finns i BRCA2 är 77–84 procent respektive 16–27 procent [8, 34–35]. Risken för ovariecancer varierar beroende på var i

Kumulativ incidens



FIGUR 2. Kumulativa incidensen av ovariecancer i finländska bröstcancerfamiljer. I figur A visas kumulativa incidensen hos bröstcancerpatienter. SIR = 61 för patienter i BRCA1-släkter, 38 för patienter i BRCA2-släkter och 0,0 för patienter i släkter utan mutationer. I figur B visas kumulativa incidensen av ovariecancer hos första gradens släktingar till bröstcancerpatienter. SIR = 29 i BRCA1-släkter, 18 i BRCA2-släkter och 1,0 i släkter utan BRCA1- och BRCA2-mutationer.

genen mutationen sitter, den högsta risken är förknippad med mutationer i den första halvan av BRCA1 och i den mellersta delen av BRCA2 [36, 37].

Bedömningar som baserar sig på populationsstudier ger lägre risk som resultat [38, 39]. Hos Ashkenazijudar som bär någon av de tre basmutationerna i BRCA1 och BRCA2 är den kumulativa risken att insjukna före 70 års ålder 28–57 procent för bröstcancer [20, 28] och 16 procent för ovariecancer [38]. För isländska kvinnor med basmutationen BRCA2 999del5 uppskattas den kumulativa risken för bröstcancer före 70 års ålder till 37 procent [39].

I Finland har man undersökt släkter med mutationer i BRCA1 eller BRCA2 och bröstcancerfamiljer som inte har mutationer i någondera genen. Risken för bröstcancer är hög i i alla tre grupperna. Bröstcancer uppträder i en lägre ålder i släkter med mutationer i BRCA1 och BRCA2 än i släkter där dessa mutationer inte har upptäckts. Risken är emellertid hög också i de senare släkterna när hela livstiden beaktas (Figur 1) [32]. I undersökningar som gjorts av the Breast Cancer Linkage Consortium har BRCA1- eller BRCA2-mutationsbärare som redan haft bröstcancer mer än 50 procents risk för en ny bröstcancer innan de fyllt 70 år, medan den är 44 procent för en ny ovariecancer bland bärare av BRCA1-mutationer och 16 procent vid mutationer i BRCA2. Också i finländska släkter är risken hög för att få cancer en gång till (Figur 1) såväl i släkter med BRCA1- och BRCA2-mutationer som i släkter som inte har dessa. Risken för ovariecancer var hög i finländska BRCA1- och BRCA2-släkter (Figur 2). Den standardiserade incidenskvoten (standardized incidence ratio, SIR) är högre i BRCA1-

släkter, vilket förknippats med att ovariecancer hos dem uppträder vid en lägre ålder. I släkter som inte hade BRCA1- eller BRCA2-mutationer var risken för ovariecancer inte stegrad. Det faktum att dessa släkter har en ökad risk för bröstcancer tyder på att det finns oidentifierade gener som leder till predisposition för denna cancerform utan koppling till ökad risk för ovariecancer [32].

Ökad risk för bröstcancer har dokumenterats bland manliga bärare av BRCA2-mutationer. Till exempel på Island uppträder multipla fall av cancer i släkter som bär basmutationen BRCA2 999del5 [40]. Det är intressant att man har upptäckt endast några fall av manlig bröstcancer i finländska släkter med BRCA2-mutationer. Detta tyder på att det finns andra genetiska faktorer eller miljöfaktorer som påverkar risken för specifika cancerformer i olika populationer.

I släkter med BRCA1-mutationer har det rapporterats en ökad risk för koloncancer [41], magcancer bland kvinnor och invasiv skivepitelcancer bland män [41]. I BRCA2-släkter tycks det också föreligga en ökad risk för cancer i livmoderhalsen [41], pancreas, gallblåsan och gallgångarna, magsäcken samt för melanom [35]. BRCA1- och BRCA2-mutationer medför också en större risk för prostatacancer. Också i finländska BRCA2-släkter ses en ökad incidens av prostatacancer (SIR = 4,9) och risken är högre redan i åldersgruppen 45–59 år (SIR 12,3, 95 % konfidensintervall, CI, = 0,3–68,3).

ÖVERLEVNAD BLAND BRÖSTCANCERPATIENTER

Flera studier har gjorts av överlevnaden bland patienter med familjär eller ärftlig bröstcancer men resultaten är inte sinsemellan överens-

stämmande. För bärare av BRCA1-mutationer har oförändrad eller försämrad överlevnad rapporterats [42]. I finländska släkter har man noterat en relativ mortalitet på 1,30 (CI = 0,63–2,70). Endast enstaka studier finns av överlevnaden i BRCA2-mutationsbärare och ingen skillnad har påvisats. I det finländska materialet hade BRCA2-patienterna en längre framskriden tumörsjukdom än patienter utan denna mutation, och efter korrigering för tumörstadiet var den relativa risken 0,78 (CI = 0,39–1,57) vilket är insignifikant lägre än i jämförelsegruppen. Material av patienter med familjär cancer men utan BRCA1- eller BRCA2-mutationer har undersökts endast i Finland där överlevnaden var densamma som i jämförelsegruppen som bestod av patienter utan känd genetisk belastning [43]. Om de observerade små men kliniskt relevanta skillnaderna mellan BRCA1- samt BRCA2-släkterna och jämförelsegrupperna kan verifieras i studier av större populationer kan detta få betydelse för genetisk rådgivning och för framtida målinriktad behandling av sjukdomen. Det kräver emellertid mycket omfattande studier eller metaanalyser.

DIAGNOSTISKA TEST FÖR BRCA1- OCH BRCA2-MUTATIONER

Kloningen av BRCA1- och BRCA2-generna har gjort det möjligt att göra prediktiva diagnostiska tester av cancerbenägenheten i vissa släkter. Båda generna är emellertid mycket stora och kan innehålla synnerligen många mutationer spridda över de omfattande kodande delarna av genomet. Dessutom är de flesta mutationerna unika och uppträder endast i någon enda släkt [44]. Eftersom det fortfarande finns tekniska begränsningar då det gäller att söka okända mutationer och eftersom en del av BRCA1- och BRCA2-mutationerna uppträder i regioner som inte kan undersökas med dagens rutinteknik, är känsligheten för att upptäcka mutationer inte fullständig även om man skulle analysera de stora generna i sin helhet. Detta kräver också en stor arbetsinsats och mycket tid samtidigt som det är dyrt. Det är mindre arbetsamt att sälla endast för basmutationerna, men det innebär att en större andel av de släkter som bär en mutation inte blir upptäckta.

Genetisk diagnostik kan också innebära en belastning för patienter och släkter, och det är viktigt att bedöma sannolikheten för att man skall kunna upptäcka BRCA1- och

BRCA2-mutationer i en släkt så att man skall kunna erbjuda test till dem som har den största nyttan av dem. I en färsk finländsk studie undersökte man vilka kliniska riskfaktorer som bäst förutsäger förekomsten av mutationer i BRCA1- och BRCA2-generna. Låg ålder när diagnosen ställs (under 40 år) och antalet fall av ovariecancer i en släkt var oberoende faktorer som talade för en mutation (Tabell 1) [31]. I finländska släkter är medelåldern när bröstcancerdiagnosen ställs 46 år i BRCA1- och 48 år i BRCA2-släkter. Motsvarande tal för ovariecancer är 51 och 61 år [27]. Om en patient hade både bröst- och ovariecancer talar detta kraftigt för en BRCA1-mutation [45], och manlig bröstcancer tyder på en eventuell BRCA2-mutation. Man har även utvecklat logistiska modeller och dataprogram för att bedöma sannolikheten för mutationer i en släkt [31, 45, 46].

Det bör noteras att man har upptäckt mutationer också hos patienter som inte har någon positiv släktanamnes [25]. Tumörens histologiska särdrag kan vara till hjälp vid bedömningen av sannolikheten för en mutation. Hos bärare av BRCA1-mutationer är tumören i allmänhet av en högre histologisk malignitetsgrad (III), saknar östrogenreceptorer och har en överexpression av p53. Medullära karcinom är vanligare hos bärare av BRCA1-mutationer (13 procent mot 1 procent i jämförelsegruppen) [översikt i referens 47]. Det är inte klarlagt om det finns skillnader mellan tumörer med BRCA2-mutationer och tumörer utan kända mutationer. Nya metoder som utnyttjar cDNA-teknik visar emellertid att man kan särskilja tumörer från BRCA1- och BRCA2-mutationsbärare samt även skilja mellan dem och andra bröstcancertumörer [48].

När man överväger att utföra genetiska tester bör man beakta såväl kostnadseffektiviteten som den psykologiska inverkan detta kan ha. Lämplig genetisk rådgivning bör kunna erbjudas såväl före som efter testningen. I Finland kan genetisk rådgivning om ärftlig cancer ges vid universitetssjukhusen. Utan remiss kan patienter få rådgivning av speciellt utbildade sköterskor vid Finlands cancerförenings polikliniker, och vid behov hänvisas patienterna till något universitetssjukhus. Patienten bör själv fatta beslut om test skall utföras eller inte, men all tillgänglig information om konsekvenserna bör erbjudas henne. Om testet utfaller positivt är en kvinna tvungen att leva med medvetandet om den stora cancerrisken vilket i

TABELL 1. Förekomsten av mutationer i finländska bröstcancersläkter [31]

Antal cancerpatienter i släkten och förekomsten av olika slags cancer enligt patienternas ålder	Antal släkter	Muterad gen och antal patienter			Mutationsfrekvens (%)
		BRCA1	BRCA2	Non-BRCA1/2	
<i>3 patienter</i>	74	6	2	66	10,8
Endast bröst, ingen under 40 år	47	0	1	46	2,1
Endast bröst, också yngre än 40 år	15	1	0	14	6,7
Bröst och ovarier ingen under 40 år	9	3	0	6	33,3
Bröst och ovarier, också yngre än 40 år	3	2	1	0	100,0
<i>4 patienter</i>	35	5	3	27	22,9
Endast bröst, ingen under 40 år	15	0	0	15	0
Endast bröst, också yngre än 40 år	7	1	0	6	14,3
Bröst och ovarier ingen under 40 år	11	3	1	7	36,4
Bröst och ovarier, också yngre än 40 år	3	1	2	0	100,0
<i>Flera än 5 patienter</i>	39	5	8	26	33,3
Endast bröst, ingen under 40 år	6	0	0	6	0
Endast bröst, också yngre än 40 år	10	0	2	8	20,0
Bröst och ovarier ingen under 40 år	9	1	0	8	11,1
Bröst och ovarier, också yngre än 40 år	14	4	6	4	71,4
<i>Alla släkter</i>	148	16	13	119	19,6
Endast bröst, ingen under 40 år	68	0	1	67	1,5
Endast bröst, också yngre än 40 år	32	2	2	28	12,5
Bröst och ovarier ingen under 40 år	28	7	1	20	28,6
Bröst och ovarier, också yngre än 40 år	20	7	9	4	80,0

hög grad kan påverka hennes framtidsplaner. Testet påverkar inte enbart den berörda individen utan dessutom släktingar som kan hända får kännedom om att det finns en mutation i släkten. I praktiken skall man först testa den som har en tumör eftersom sannolikheten är störst att hon är bärare av en eventuell mutation som undergår utklyvning i släkten. Det behövs rådgivning när testresultaten tolkas och när en eventuell uppföljning och behandling planeras.

Om man inte kan påvisa en mutation i en släkt kan detta bero på att den använda metoden inte kan upptäcka den, att den testade individen inte har ärvt den mutation som utklyvs i släkten eller att en än så länge okänd gen ligger bakom den predisposition för cancer som släkten eventuellt har. Ett negativt resultat utesluter därför inte möjligheten av en mutation som orsakar cancer, och riskbedömningen kan då göras endast utgående från släktanamnesen. Om man kan identifiera en mutation är det möjligt att upptäcka anlagsbärare och att göra prediktiva tester också på friska släktingar. Ett negativt testresultat är av stor betydelse för en

individ som hör till en släkt där en mutation upptäckts, eftersom detta befriar henne från bördan av den stora cancer risken och den intensiva uppföljning som annars hade varit av nöden. Ett positivt resultat kräver uppföljning och en etablerad beslutsgång.

UPPFÖLJNING OCH HANDLÄGGNING

I de flesta europeiska länder liksom vid Helsingfors universitetscentralsjukhus rekommenderas uppföljning för högrisksläkter [49]. Detta inkluderar att patienten själv undersöker bröstet en gång i månaden, en klinisk undersökning av specialistläkare var sjätte månad och årlig mammografi från 30–35 års ålder eller vid en ålder som är fem år lägre än den vid vilken den yngsta cancerpatienten i släkten insjuknade. Ultraljudsundersökning görs av misstänkta fynd. MRI, som har den sensitivitet som krävs för sållning av högriskpatienter, är än så länge endast i vetenskapligt bruk. Uppföljning av ovariernas tillstånd rekommenderas för bärare av mutationer i BRCA1 och BRCA2 eller i släkter där ovariecancer förekommit. Här rekommenderas klinisk

kontroll och ultraljudsundersökning årligen samt bestämning av CA-125 i serum från 30–35 års ålder. Man vet ändå inte hur ändamålsenlig sådan uppföljning är.

Prevention med läkemedel undersöks och är ännu inte i rutinmässigt bruk. Färska preliminära resultat [50] tyder på att tamoxifen minskar risken för kontralateral cancer med hälften hos bärare av BRCA1- och BRCA2-mutationer. Behandlingen kunde också minska risken för den första primärtumören. Profylaktisk mastektomi och ovariectomi diskuteras med kvinnor som har en avsevärt ökad risk. Hartmann och medarbetare visade nyligen [51] att profylaktisk mastektomi minskade incidensen av bröstcancer med 90 procent i släkter med bröstcancer. Denna profylaktiska behandling leder också till en mycket signifikant minskning av risken hos bärare av BRCA1- och BRCA2-mutationer. Om en patient har cancer, överväger man i allmänhet radikal kirurgisk behandling. I de flesta europeiska länder görs uni- eller bilateral mastektomi i sådana fall där bröstbevarande kirurgi annars vore riktig [49].

Bilateral profylaktisk ooforektomi minskar i och för sig risken för bröstcancer före menopausen och har också en protektiv verkan hos kvinnor i släkter med bröst- och ovariecancer. Hos BRCA1-mutationsbärare minskar risken för den första maligna brösttumören med mer än 50 procent [53]. Riskminskningen är lika stor då det gäller kontralateral bröstcancer, och om behandlingen kombineras med tamoxifen, har mer än 80 procents riskminskning noterats bland bärare av mutationer i BRCA1 och BRCA2 [50]. Profylaktisk bilateral ooforektomi minskar ovariecancerincidensen med 50 procent hos BRCA1- och BRCA2-mutationsbärare [53]. Nackdelen med denna behandling är risken för kvarvarande cancer i peritoneum.

Profylaktisk mastektomi anses i västvärlden vara en mycket radikal åtgärd eftersom bröstet är av stor betydelse för kvinnligheten och sexualiteten. Inverkan av ooforektomi på kroppsbilden är lindrigare. Naturligtvis påverkar individuella värderingar samt kulturell och religiös övertygelse hur acceptabel profylaktisk behandling är. I en del länder godtas profylaktisk kirurgi, t.ex. i Nederländerna valde 51 procent av mutationsbärarna profylaktisk bilateral mastektomi och 64 procent bilateral profylaktisk ooforektomi. Eftersom risken för cancer är hög redan vid låg ålder föredrog kvinnor som har barn att det görs DNA-test och pro-

fylaktisk mastektomi [54]. Valet bör alltid vara individens eget och baserat på adekvat information.

Också om resultaten ovan visar en lovande riskminskning, behövs det ytterligare prospektiva studier och det finns stort hopp om att lindrigare intervention skall kunna utvecklas, närmast preventiv läkemedelsbehandling. De nyaste framgångarna med att minska cancerincidensen visar den verkliga kliniska nyttan av att man kunnat identifiera gener som påverkar risken för bröstcancer och mutationer i dessa gener samt därigenom också släkter som bär sådana mutationer. Detta möjliggör en sakkunnig klinisk handläggning av dessa släkters situation.

DOCENT HELI NEVANLINNA
MKD HANNALEENA EEROLA
HELSINGFORS UNIVERSITETSCENTRALSJUKHUS
BIOMEDICUM (RUM B 406 b)
PB 700
00029 HNS

LITTERATUR

1. Lichtenstein P, Holm N, Verkasalo P, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 78–85.
2. Eerola H, Blomqvist C, Pukkala E, Pyrhönen S, Nevanlinna H. Familial breast cancer in southern Finland: how prevalent are breast cancer families and can we trust the family history reported by patients? *Eur J Cancer* 2000; 36: 1143–8.
3. Finnish Cancer Registry. Cancer incidence in Finland 1998. Cancer Statistics of the National Research and Development Centre for Welfare and Health. Cancer Society of Finland Publication (2000) at www.cancerregistry.fi.
4. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch NJ. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer* 1996; 77: 2318–24.
5. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378: 789–92.
6. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal A, Harsman K, Tavtigian S et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66–71.
7. Szabo CL, King M. Population genetics of BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1013–20.
8. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676–89.
9. Peto J, Collins N, Barfoot R, Seal S, Warren W, Rahman N et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations in Patients With Early-Onset Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 943–9.
10. Kainu T, Juo S, Desper R, Schäffer AA, Gillanders E, Rozenblum E et al. Somatic deletions in hereditary breast cancers implicate 13q21 as a putative novel breast cancer susceptibility locus. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97: 9603–8.
11. Antoniou AC, Pharoah P, McMullan G, Day NE, Ponder BA, Easton DF. Evidence for further breast cancer susceptibility genes in addition to BRCA1 and BRCA2 in a population-based study. *Gen Epidemiol* 2001; 21: 1–18.
12. Nathanson KN, Wooster R, Weber BL. Breast cancer genetics: What we know and what we need. *Nature Med* 2001; 7: 552–6.
13. Welch PL, Schubert EL, King MC. Inherited breast cancer: an emerging picture. *Clin Genet* 1998; 54: 447–58.
14. Bell DW, Varley JM, Szydlo TE, Kang DH, Wahrer DCR, Sh-

- annon KE et al. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science* 1999; 286: 2528–31.
15. Olsen JH, Hahneemann JM, Borresen-Dale A, Brondum-Nielsen K, Hammaström L, Kleinerman R et al. Cancer in patients with ataxia-telangiectasia and their relatives in the nordic countries. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 121–7.
16. Welch PL, King M. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 705–13.
17. Wooster R, S.L. N, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to Chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265: 2088–90.
18. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nature Genet* 1996; 12: 333–7.
19. Tonin P, Weber BL, Offit K, Couch FJ, Rebbeck TR, Neuhausen S et al. Frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer families. *Nature Med* 1996; 2: 179–83.
20. Warner E, Foulkes W, Goodwin P, Meschino W, Blondal J, Paterson C et al. Prevalence and Penetrance of BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations in Unselected Ashkenazi Jewish Women With Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1241–7.
21. Levy-Lahad E, Catane R, Eisenberg S, Kaufman B, Hornreich G, Lishinsky E et al. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi jews in Israel: frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1059–67.
22. Johannesdottir G, Gudmundsson J, Bergthorsson JT, Arason A, Agnarsson BA, Eiríksdóttir G et al. High prevalence of the 999del5 mutation in icelandic breast and ovarian cancer patients. *Cancer Res* 1996; 56: 3663–5.
23. Krainer M, Silva-Arrieta S, Fitzgerald MG, Shimada A, Ishioka C, Kanamaru R et al. Differential contributions of BRCA1 and BRCA2 to early-onset breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 1416–21.
24. Newman B, Mu H, Butler LM, Millikan RC, Moorman PG, King MC. Frequency of breast cancer attributable to BRCA1 in a population-based series of American women. *JAMA* 1998; 279: 915–21.
25. Syrjäkoski K, Vahteristo P, Eerola H, Tamminen A, Kivimäki K, Sarantausta L et al. Population-based study of BRCA1 and BRCA2 mutations in 1035 unselected Finnish breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1529–31.
26. Huusko P, Pääkkönen K, Launonen V, Pöyhönen M, Blanco G, Kauppiä A et al. Evidence of Founder Mutations in Finnish BRCA1 and BRCA2 Families. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1544–8.
27. Sarantausta L, Huusko P, Eerola H, Launonen V, Vehmanen P, Rapakko K et al. Multiple founder effects and geographical clustering of BRCA1 and BRCA2 families in Finland. *Eur J Hum Gen* 2000; 8: 757–63.
28. Tapper J, Sarantausta L, Vahteristo P, Nevanlinna H, Hemmer S, Seppälä M et al. Genetic changes in inherited and sporadic ovarian carcinomas by comparative genomic hybridization: extensive similarity except for a difference at chromosome 2q24-q32. *Cancer Res* 1998; 58: 2715–9.
29. Vehmanen P, Friedman LS, Eerola H, Sarantausta L, Pyrhönen S, Ponder BA et al. A low proportion of BRCA2 mutations in Finnish Breast cancer Families. *Am J Hum Genet* 1997 a; 60: 1050–8.
30. Vehmanen P, Friedman LS, Eerola H, McClure M, Ward B, Sarantausta L et al. Low proportion of BRCA1 and BRCA2 mutations in Finnish breast cancer families: evidence for additional susceptibility genes. *Hum Mol Genet* 1997 b; 6: 2309–15.
31. Vahteristo P, Eerola H, Tamminen A, Blomqvist C, Nevanlinna H. A probability model for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations in breast and breast-ovarian cancer families. *Brit J Cancer* 2001; 84: 704–8.
32. Eerola H, Pukkala E, Pyrhönen S, Blomqvist C, Sankila R, Nevanlinna H. Risk of cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation positive and negative breast cancer families. *Cancer Causes and Control* 2001; 12: 739–46.
33. Sarantausta L, Vahteristo P, Bloom E, Tamminen A, Unkila-Kallio L, Bütsow R et al. BRCA1 and BRCA2 mutations among 233 unselected Finnish ovarian carcinoma patients. *Eur J Hum Gen* 2001; 9: 424–30.
34. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE, Breast Cancer Linkage Consortium. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet* 1994; 343: 692–5.
35. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1310–6.
36. Gayther SA, Mangion J, Russel P, Seal S, Barfoot R, Ponder BA et al. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nature Genet* 1997; 15: 103–5.
37. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in Cancer Risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 410–9.
38. Struewing JP, Hartge PW, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *The New England Journal of Medicine* 1997; 336: 1401–8.
39. Thorlacius S, Struewing JP, Hartge P, Olafsdóttir GH, Sigvaldason H, Tryggvadóttir L et al. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. *Lancet* 1998; 352: 1337–9.
40. Thorlacius S, Tryggvadóttir L, Olafsdóttir GH, Jonasson JG, Ogmundsdóttir HM, Tulinius H et al. Linkage to BRCA2 region in hereditary male breast cancer. *Lancet* 1995; 346(8974): 544–5.
41. Johannsson O, Loman N, Möller T, Kristofferson U, Borg Å, Olsson H. Incidence of malignant tumours in relatives of BRCA1 and BRCA2 germ line mutation carriers. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1248–57.
42. Chappuis PO, Rosenblatt J, Foulkes WD. The influence of familial and hereditary factors on the prognosis of breast cancer. *Annals of Oncology* 1999; 10: 1163–70.
43. Eerola H, Vahteristo P, Sarantausta L, Kyrrönen P, Pyrhönen S, Blomqvist C et al. Survival of breast cancer patients in BRCA1, BRCA2, and non-BRCA1/2 breast cancer families: A relative survival analysis from Finland. *Int J Cancer* 2001; 93: 368–72.
44. Breast Cancer Information Core. www.nchgr.nih.gov/Intramural_research/Lab_transfer/Bic/.
45. Shattuck-Eidens D, Oliphant A, McClure M, McBride C, Gupta J, Rubano T et al. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. Risk factor analysis and implications for genetic testing. *JAMA* 1997; 278: 1242–50.
46. Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 145–58.
47. Phillips K, Andrulis IL, Goodwin PJ. Breast carcinomas arising in carriers of mutations in BRCA1 or BRCA2: Are they prognostically different? *J Clin Oncol* 1999; 17: 3653–63.
48. Hedenfalk I, Duggan D, Chen Y, Radmacher M, Bittner M, Simon R et al. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 539–48.
49. Vasan HFA, Haites NE, Evans DGR, Steel CM, Moller P, Hodgson S et al. Current Policies for Surveillance and Management in Women at risk of Breast and Ovarian Cancer: A Survey among 16 European Family Cancer Clinics. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1922–6.
50. Narod S, Brunet J-S, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen S et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Lancet* 2000; 356: 1876–81.
51. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 77–84.
52. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WLJ, Hensen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MBE et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 159–64.
53. Rebbeck TR. Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2000; 18: 100–3.
54. Meijers-Heijboer EJ, Verhoog LC, Brekelmans CTM, Seynaeve C, Tilanus-Linthorst MMA, Wagner A et al. Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in Families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Lancet* 2000; 355: 2015–20.

Ärftlig prostatacancer

MIKA MATIKAINEN

Släkthistorien är en av de starkaste riskfaktorerna vid prostatacancer. Män vilkas far eller bror haft prostatacancer har dubbelt högre risk att insjukna i prostatacancer jämfört med män som inte har prostatacancer i den närmaste släkten, och risken ökar med antalet insjuknade släktingar. Prostatacancer är en multifaktoriell sjukdom där både miljöfaktorer och ärftlighet påverkar uppkomsten av cancer. Cirka 5–10 procent av prostatacancerfallen uppskattas bero på nedärvd predisposition för cancer. Enligt nyare undersökningar ser det ut att finnas stor genetisk heterogenitet bakom ärftlig prostatacancer. Klara bevis för ärftlig predisposition för prostatacancer har kommit fram i kopplingsundersökningar, som resulterat i att lokalisation i olika kromosomer är känd för flera gener som predisponerar för prostatacancer. I ett finländskt material med prostatacancerfamiljer har den starkaste kopplingen hittills konstaterats till X-kromosomens del Xq27–q28, där det finns en genavvikelse som predisponerar för prostatacancer. Hittills har man bara identifierat en genavvikelse som predisponerar för prostatacancer, HPC2/ELAC2 i kromosom 17. Andra lokaliserade genavvikelser bakom ärftlig prostatacancer är än så länge okända. Som bäst pågår flera internationella undersökningar, där man försöker identifiera de hittills lokaliserade generna som orsakar prostatacancer och finna andra ännu icke lokaliserade genavvikelser som inverkar på prostatacancerens ärftlighet.

År 1998 rapporterades i Finland 3095 nya prostatacancerfall enligt Finlands Cancerregisters statistik [1]. Prostatacancer är för närvarande den allmännaste cancertypen hos män i Finland och den näst allmännaste orsaken till död i cancer. Antalet nya prostatacancerfall ökar alltjämt starkt i Finland. När bestämningen av prostataspecifikt antigen togs i bruk i början av 1990-talet, ökade antalet konstaterade prostatacancerfall tydligt [2]. Bättre diagnostik kan dock inte ensamt förklara det starkt ökade antalet nya fall. Uppskattningsvis var tionde man kommer att insjukna i prostatacancer under sin livstid. Merparten

av fallen konstateras hos män över 65 år och genomsnittsåldern när diagnosen ställs är för närvarande 71 år i vårt land. Kunskapen om

FÖRFATTAREN

MD Mika Matikainen specialiserar sig i urologi vid Tammerfors universitetssjukhus och verkar som forskare vid Cancergenetiska avdelningen, Avdelningen för cancergenetik vid Tammerfors universitets institut för medicinsk teknologi.

de faktorer som inverkar på uppkomsten av prostatacancer är än så länge knapp. Av den orsaken är det svårt att förebygga och behandla sjukdomen.

ARVSMASSAN KAN PREDISPONERA FÖR PROSTATACANCER

Prostatacancer är en multifaktoriell sjukdom. Både ärftliga och yttre faktorer anses inverka på risken att insjukna i prostatacancer [3]. Uppkomsten av cancer beror på genetiska förändringar som huvudsakligen orsakas av yttre faktorer och sålunda endast förekommer i själva cancervävnaden. Det behövs många sådana genavvikelse innan en normal cell förvandlas till cancercell. Vid ärftlig cancer har patienten av sina föräldrar ärvt en genavvikelse som avsevärt ökar cancerrisken. Utgående från en färsk tvillingundersökning har man uppskattat att nedärvda faktorer kunde ha betydelse i upp till 40 procent av prostatacancerfallen [4]. I de flesta epidemiologiska studier har man uppskattat att ärftliga faktorer svarar för 5–10 procent av prostatacancerfallen [5–7]. Noggranna bedömningar av de ärftliga faktorernas roll kan man göra först när de viktigaste genavvikelse som predisponerar för prostatacancer har identifierats. Det är dock sannolikt att genetiska faktorer, endogena hormoner och miljöfaktorer tillsammans inverkar på uppkomsten av prostatacancer [3, 8].

Det har länge varit känt att släktingar till prostatacancerpatienter löper en större risk att insjukna i prostatacancer än den övriga befolkningen [9, 10]. Män vilkas far eller bror har konstaterats ha prostatacancer har ungefär dubbelt så stor risk att insjukna i prostatacancer som män som inte haft prostatacancer i den närmaste släkten [11–13]. Risken för prostatacancer växer med antalet insjuknade släktingar. Män som har tre första gradens släktingar (far eller bror) med prostatacancer löper elvafaldig risk att insjukna i prostatacancer [11]. Insjuknandet sker vid tidigare ålder än i genomsnitt, vilket också tyder på ärftlig predisposition för cancer [12]. Även undersökningar med tvillingpar har visat att identiska bröder oftare har samtidig prostatacancer än icke-identiska, vilket stöder tanken att ärftliga faktorer har betydelse för uppkomsten av prostatacancer [4, 14–16].

Utgående från epidemiologiska undersökningar har följande kriterier för ärftlig predisposition för prostatacancer uppställts:

1) tre eller flera nära släktingar (far eller bröder) har haft prostatacancer eller 2) prostatacancer förekommer i tre generationen (på fädernet eller mödernet) eller 3) två släktingar insjuknar i en ålder under 55 år [12]. Enbart förekomst av cancer i samma släkt bevisar ännu inte att ärftliga faktorer medverkar till uppkomsten. I undersökningar av familjer med prostatacancer hos flera nära släktingar har segregationsanalyser visat att en autosomt dominant nedärvd genavvikelse kunde ligga bakom ärftlig prostatacancer [5, 6, 17]. Av bärarna av genen (generna) har 60–90 procent uppskattats insjukna i prostatacancer före 85-årsåldern, medan icke-bärarnas risk bara är cirka 10 procent. Antalet bärare av sjukdomsgenen har dock beräknats vara få, bara cirka 0,3–0,6 procent av befolkningen [5, 6]. Utöver den här modellen har också nedärvning recessivt genom X-kromosomen föreslagits [18, 19]. Det har beräknats att bara 5–10 procent av all prostatacancer skulle vara av klart ärftlig typ. Detta skulle innebära att 150–300 nya prostatacancerfall årligen i Finland är av ärftlig typ.

KOPPLINGSUNDERSÖKNINGAR AV PROSTATACANCER

Den första tydliga bekräftelsen på kopplingen mellan en genavvikelse och prostatacancer fick man i en 1996 publicerad undersökning av en amerikansk-svensk forskargrupp [20]. Arvsmassan kartlades utgående från 91 prostatacancersläkter och man fann i kromosom 1 en del (1q24–1q25) som innehöll en genavvikelse som framkallar prostatacancer. Fyndet har kunnat bekräftas i två andra separata undersökningar [21, 22], men själva genen har man trots intensiva undersökningar ännu inte lyckats finna. Utöver denna gen, som kallats HPC1, har kopplingsundersökningar med olika familjematerial hittills gett minst sju andra ställen med genavvikelse som predisponerar för prostatacancer [23–29].

En annan gen som predisponerar för prostatacancer (PcaP) har lokaliserats till kromosomdelen 1q42–1q43 av en fransk forskargrupp [23]. Detta fynd har inte gått att tillförlitligt bekräfta i andra familjematerial [27, 30, 31].

En tredje lokaliserad gen som framkallar prostatacancer HPCX finns i X-kromosomens långa arm Xq27–q28 [24]. Lokalisationen fanns i en stor kopplingsundersökning som omfattade 360 prostatacancerfamiljer i Fin-

land, Sverige och USA. I det finländska materialet verkar denna gen vara allmän och torde hos oss förklara cirka 40 procent av prostatacancerfallen i det hittills insamlade materialet [32, 33]. I de amerikanska och svenska materialen var X-kromosomkopplingens andel 15–16 procent av familjerna [24]. En annan anmärkningsvärd faktor är att genen sitter i könskromosomen X. Denna gen som predisponerar för prostatacancer nedärvs från mor till son. Sålunda är den X-kromosomkopplade predispositionen för prostatacancer sannolikast i sådana familjer där prostatacancer förekommer i patientens mors släkt (morbröder, morfar osv.). Om däremot patientens far eller farbröder insjuknat i prostatacancer är orsaken till sjukdomen i släkten sannolikt något annat än prostatacancer-genen i X-kromosomen. I familjer med koppling till lokus HPCX är dessutom den genomsnittliga åldern vid diagnos något högre (> 65 år) än hos prostatacancer-släkter i medeltal [32]. HPCX-kopplingen har hittills kunnat bekräftas i två separata undersökningar [34, 35].

I en undersökning av 12 släkter som utöver flera prostatacancerfall uppvisade fall av hjärntumör lokaliserades en fjärde gen, CAPB, som predisponerar för prostatacancer i lokus 1p36 [25]. Denna koppling tycks dock vara begränsad till familjer med prostatacancer och hjärntumör. Med motsvarande avgränsningar i fråga om cancersjukdomar och kliniska särdrag i andra prostatacancerfamiljer, kan det kanske även i fortsättningen bli möjligt att särskilja olika undertyper av en genetiskt heterogen sjukdom.

Den första identifierade gen som framkallar ärftlig prostatacancer HPC2/ELAC2 hittades nyligen i kromosom 17 [28]. Två nedärvda polymorfismer i denna gen i prostatacancerfamiljer ser ut att tydligt höja risken för prostatacancer [28, 36]. HPC2-genens mutationer verkar dock att förklara bara en liten del av de ärftliga prostatacancerfallen. Fyndet var ändå ett betydelsefullt steg i utredningen av ärftlig prostatacancer, vilket har visat sig vara mycket mer invecklat än väntat [7].

Framstegen i projektet människans genom och de molekylbiologiska metodernas utveckling de senaste åren har även påskyndat forskningen kring ärftlig prostatacancer. De senaste två åren har flera kartläggningar gjorts av hela genom hos prostatacancer-släkter utöver de ovannämnda undersökningarna [26, 27, 31, 38, 39, 40]. Även i en av dessa undersökningar fann man ett nytt

lokus som predisponerar för prostatacancer i kromosomdelen 20q13 [26]. Andra nyligen gjorda genomkartläggningar har dessutom gett fingervisningar om prostatacancerlokus bl.a. i kromosomdelarna 16q [27], 5q, 7q och 19q [38] och 11p [39]. En kartläggning av hela genom i ett finländskt prostatacancer-familjematerial blir färdigt hösten 2001. I en färsk undersökning [29] fann man en koppling även till kromosomdelen 8p, som tidigare konstaterats ha många genetiska avvikelser i icke-ärftliga prostatacancerfall [41].

Enligt undersökningarna hittills tycks en mycket stor genetisk heterogenitet ligga bakom ärftlig prostatacancer [7]. Dessutom verkar frekvensen av olika riskgener variera i olika populationer. Prostatacancerpatienters släktingars förhöjda cancer-risk som konstaterats i epidemiologiska undersökningar, torde även delvis vara förenad med polymorfismer i gener med s.k. låg penetrans i anslutning till hormonmetabolismen och eventuellt i samverkan med miljöfaktorer. Sådana gener är t.ex. androgenreceptorgen (AR) [3, 42, 43], 5- α -fareduktasgenen (SRD5A) [44] och vitamin D-receptorgen (VDR) [45, 46]. På populationsnivå har dessa geners polymorfism konstaterats höja prostatacancer-risken.

KLINISKA DRAG VID ÄRFTLIG PROSTATACANCER

Enligt undersökningarna hittills är den ärftliga prostatacancer-typen inte förenad med kliniska eller histopatologiska drag som klart skiljer den från icke-ärftliga prostatacancer-former [47–49]. Det har dock hävdats att det hos familjer med koppling till lokus HPC1 skulle finnas mera långt gångna tumörer av lägre differentieringsgrad än hos andra undersökta fall [50]. Å andra sidan har prostatacancerfamiljer även konstaterats ha längre differentierade och mer begränsat spridda tumörer än i enskilda prostatacancerfall [47, 51, 52]. Kliniska och histopatologiska kriterier kan således inte utnyttjas för att särskilja ärftlig och icke-ärftlig prostatacancer.

CANCERFRAMKALLANDE GENER – BIDRAG TILL KÄNNEDOMEN OM CANCERN UPPKOMST

Merparten av all prostatacancer är s.k. sporadiska fall, dvs. icke-ärftliga. Andelen ärftlig typ av prostatacancer uppskattas till 5–10 procent av all prostatacancer. Forskningen

kring ärftlig prostatacancer har ändå en central betydelse, eftersom man därigenom får kunskap om cancers uppkomstmekanismer. Förmodligen är samma gener delaktiga även i icke-ärftliga cancerfall. Upptäckten av gener som framkallar prostatacancer bidrar sålunda till förståelsen av orsakerna till denna ur folkhälsosynpunkt viktiga cancersjukdom, öppnar nya vyer för diagnostiken och profylaxen och i sinom tid kanske även behandlingen av sjukdomen.

Som bäst pågår flera internationella forskningsprojekt där man försöker identifiera de gener som framkallar predisposition för prostatacancer. Vid Tammerfors universitets forskningsenhet för cancergenetik har forskning kring ärftlig prostatacancer bedrivits i samarbete med amerikanska forskare sedan 1995 [24, 32, 33, 53]. I Finland har hittills mer än 2000 personer, prostatacancerpatienter och medlemmar av prostatacancerfamiljer deltagit i forskningen. Totalt har mer än 350 släkter varit med, och av dem har 120 hittills kunnat utnyttjas i ärftlighetsstudierna. Vår avsikt är att så täckande som möjligt samla in uppgifter på sådana prostatacancerpatienter som har nära släktingar med samma sjukdom. Finlands befolkning är ganska enhetlig till arvsmassan och är därför en idealisk population när man letar efter sjukdomsgener. Målet för kommande undersökningar är att lokalisera ärftliga genavvikelser som är förknippade med prostatacancer i den finländska populationen, undersöka sjukdomstendensen hos de personer som är bärare av en genavvikelse och i framtiden utveckla ett gentest med vilket den ärftliga predispositionen kan undersökas.

ÄRFTLIGHETSRÅDGIVNING

Det är alltså ännu inte möjligt att diagnostisera prostatacancer genom undersökning av gener eller att prognostisera cancerrisken med laboratorieundersökningar. Gentester vid prostatacancer är förknippade med etiska problem som måste utredas innan tester tas i bruk. Gentestning är i allmänhet inte motiverat om sjukdomen inte kan förebyggas, eller om ingen effektiv behandling finns. Prostatacancer kan behandlas med framgång bara om sjukdomen konstateras på ett tidigt symptomfritt stadium. Detta är möjligt t.ex. genom bestämning av PSA (prostataspecifikt antigen) och därför kunde PSA-bestämning vara motiverat i uppföljningen av risksläkter och genbärare [54, 55]. T.ex. män som i släkten har tre

första gradens släktingar (far, bror) med prostatacancer eller två vid unga år, under 55 år insjuknade män skulle ha orsak att låta göra en primär prostataundersökning hos läkare i 45-årsåldern. I undersökningen borde ingå touchering av prostata och PSA-bestämning. Uppföljningsundersökning borde göras med 1–4 års intervaller enligt läkarens bedömning. Betydelsen av regelbundna PSA-bestämningar i uppföljningen av prostatacancerfamiljer utreds som bäst. Prostatacancer förekommer även i risksläkter i allmänhet först efter 50-årsåldern. Sålunda är det inte motiverat med genundersökningar eller PSA-sällning hos män under 45 år.

MD MIKA MATIKAINEN

KIRURGIAN KLINIKKA, UROLOGIAN OSASTO
TAYS

PL 2000

33521 TAMMERFORS

mika.matikainen@uta.fi

REFERENSER

1. Finnish Cancer Registry. Cancer incidence in Finland 1998. Cancer Statistics of the National Research and Development Centre for Welfare and Health. Cancer Society of Finland Publication, 2001. www.cancerregistry.fi.
2. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prokoc PC et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer – part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1017–24.
3. Bosland MC. The role of steroid hormones in prostate carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000; 27: 39–66.
4. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343: 78–85.
5. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89: 3367–71.
6. Schaid DJ, McDonnell SK, Blute M, Thibodeau SN. Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1425–38.
7. Ostrander EA, Stanford JL. Genetics of prostate cancer: too many loci, too few genes. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1367–75.
8. Penttala SN, Lee J, Hsieh K, Waltzer WC, Trocchia A, Musacchia L et al. Prostate cancer: a comprehensive review. *Med Oncol* 2000; 17: 85–105.
9. Morganti G, Gianferrari L, Cresseri A, Arrigoni G and Glavati G. Recherches clinico-statistiques et genetiques sur les neoplasies de la prostate. *Acta Genet* 1956; 6: 304–5.
10. Woolf CM. An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate. *Cancer* 1960; 13: 739–44.
11. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; 17: 337–47.
12. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993; 150: 797–802.
13. Matikainen MP, Pukkala E, Schleutker J, Tammela TLJ, Koi-visto P, Sankila R et al. Relatives of prostate cancer patients have an increased risk of prostate and stomach cancers: A population-based, cancer registry study in Finland. *Cancer Causes Contr* 2001; 12: 223–30.
14. Grönberg H, Damber L, Damber JE. Studies of genetic factors in prostate cancer in a twin population. *J Urol* 1994; 152: 1484–7.

15. Page WF, Braun MM, Partin AW, Caporaso N, Walsh P. Heredity and prostate cancer: a study of World War II veteran twins. *Prostate* 1997; 33: 240-5.
16. Verkasalo PK, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E. Genetic predisposition, environment and cancer incidence: a nationwide twin study in Finland, 1976-1995. *Int J Cancer* 1999; 83: 743-9.
17. Grönberg H, Damber L, Damber J-E, Iseluis L. Segregation analysis of prostate cancer in Sweden: support for dominant inheritance. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 552-7.
18. Monroe KR, Yu MC, Kolonel LN, Coetzee GA, Wilkens LR, Ross RK et al. Evidence of an X-linked or recessive genetic component to prostate cancer risk. *Nat Med* 1995; 1: 827-9.
19. Narod SA, Dupont A, Cusan L, Diamond P, Gomez J-L, Su-buru R et al. The impact of family history on early detection of prostate cancer. *Nat Med* 1995; 1: 99-101.
20. Smith JR, Freije D, Carpten JD, Gronberg H, Xu J, Isaacs SD et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 1996; 274: 1371-4.
21. Cooney KA, McCarthy JD, Lange E, Huang L, Miesfeldt S, Montie JE et al. Prostate cancer susceptibility locus on chromosome 1q: a confirmatory study. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 955-8.
22. Hsieh C-L, Oakley-Girvan I, Gallagher RP, Wu AH, Kolonel LN, Teh C-Z et al. Prostate cancer susceptibility locus on chromosome 1q: a confirmatory study. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1893-4.
23. Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A, Drelon E, Paiss T, Wöhr G et al. Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1416-24.
24. Xu J, Mayers D, Freije D, Wiley K, Nusskern D, Ewing C et al. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat Genet* 1998; 20: 175-9.
25. Gibbs M, Stanford JL, McIndoe TA, Jarvik GP, Kolb S, Goode EL et al. Evidence for a rare prostate cancer-susceptibility locus at chromosome 1p36. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 776-87.
26. Berry R, Schroeder JJ, French AJ, McDonnell SK, Peterson BJ, Cunningham JM et al. Evidence for a prostate cancer-susceptibility locus on chromosome 20. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 82-91.
27. Suarez BK, Lin J, Burmester JK, Broman KW, Weber JL, Banerjee TK et al. A genome screen of multiplex sibships with prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 933-44.
28. Tavtigian SV, Simard J, Teng DH, Abtin V, Baumgard M, Beck A et al. A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. *Nat Genet* 2001; 27: 172-80.
29. Xu J, Zheng SL, Hawkins GA, Faith DA, Kelly B, Isaacs SD et al. Linkage and association studies of prostate cancer susceptibility: evidence for linkage at 8p22-23. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 341-50.
30. Gibbs M, Chakrabarti L, Stanford JL, Goode EL, Kolb S, Schuster EF et al. Analysis of chromosome 1q42.2-43 in 152 families with high risk of prostate cancer. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1087-95.
31. Goddard KA, Witte JS, Suarez BK, Catalona WJ, Olson JM. Model-free linkage analysis with covariates confirms linkage of prostate cancer to chromosomes 1 and 4. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1197-206.
32. Schleutker J, Matikainen MP, Smith J, Koivisto P, Baffoe-Bonnie A, Kainu T et al. A Genetic epidemiological study of hereditary prostate cancer (HPC) in Finland: Frequent HPCX linkage in families with late onset disease. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4810-5.
33. Matikainen MP. Genetic epidemiology of hereditary prostate cancer in Finland. [Dissertation]. Acta Universitatis Tampereensis 812. University of Tampere, Tampere 2001.
34. Lange EM, Chen H, Brierley K, Perrone EE, Bock CH, Gildanders E et al. Linkage analysis of 153 prostate cancer families over a 30-cM region containing the putative susceptibility locus HPCX. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 4013-20.
35. Peters MA, Jarvik GP, Janer M, Chakrabarti L, Kolb S, Goode EL et al. Genetic linkage analysis of prostate cancer families to Xq27-q28. *Hum Hered* 2001; 51: 107-13.
36. Rebbeck TR, Walker AH, Zeigler-Johnson C, Weisburg S, Martin A-M, Nathanson KL et al. Association of HPC2/ELAC2 genotypes and prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1014-9.
37. Xu J, Zheng SL, Carpten JD, Nupponen NN, Robbins CM, Mestre Jet al. Evaluation of linkage and association of HPC2/ELAC2 in patients with familial or sporadic prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 901-11.
38. Witte JS, Goddard KAB, Conti DV, Elston RC, Lin J, Suarez BK et al. Genomewide scan for prostate cancer-aggressiveness loci. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 92-9.
39. Gibbs M, Stanford JL, Jarvik GP, Janer M, Badzioch M, Peters MA et al. Genomic scan of families with prostate cancer identifies multiple regions of interest. *Am J Human Genet* 2000; 67: 100-9.
40. Hsieh CL, Oakley-Girvan I, Balise RR, Halpern J, Gallagher RP, Wu AH et al. A genome screen of families with multiple cases of prostate cancer: evidence of genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 148-58.
41. Nupponen NN, Visakorpi T. Molecular cytogenetics of prostate cancer. *Microsc Res Tech* 2000; 51: 456-63.
42. Giovannucci E, Stampfer MJ, Krithivas K, Brown M, Brufsky A, Talcott J et al. The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 3320-3.
43. Mononen N, Syrjäkoski K, Matikainen M, Tammela TL, Schleutker J, Kallioniemi OP et al. Two percent of Finnish prostate cancer patients have a germ-line mutation in the hormone-binding domain of the androgen receptor gene. *Cancer Res* 2000; 60: 6479-81.
44. Makridakis NM, Ross RK, Pike MC, Crocitto LE, Kolonel LN, Pearce CL et al. Association of mis-sense substitution in SRD5A2 gene with prostate cancer in African-American and Hispanic men in Los Angeles, USA. *Lancet* 1999; 354: 975-8.
45. Taylor JA, Hirvonen A, Watson M, Pittman G, Mohler JL, Douglas AB. Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. *Cancer Res* 1996; 56: 4108-10.
46. Ingles SA, Ross RK, Yu MC, Irvine RA, La Pera G, Haile RW, Coetzee GA. Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 166-70.
47. Bastacky SI, Wojno KJ, Walsh PC, Carmichael MJ and Epstein JI. Pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol* 1995; 153: 987-92.
48. Kupelian P, Kupelian V, Witte J, Macklis R, Klein E. Family history of prostate cancer in patients with localized prostate cancer: an independent predictor of treatment outcome. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1478-80.
49. Bova GS, Partin AW, Isaacs SD, Carter BS, Beaty TL, Isaacs WB, Walsh PC. Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long-term evaluation following radical prostatectomy. *J Urol* 1998; 160: 660-3.
50. Grönberg H, Isaacs SD, Smith JR, Carpten JD, Xu J, Bova GS et al. Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. *JAMA* 1997; 278: 1251-5.
51. Keetch D, Humphrey P, Smith D, Stahl D, Catalona W. Clinical and pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol* 1996; 155: 1841-3.
52. Norrish AE, McRae CU, Cohen RJ, Jackson RT. A population-based study of clinical and pathological prognostic characteristics of men with familial and sporadic prostate cancer. *BJU Int* 1999; 84: 311-5.
53. Xu J and the International Consortium for Prostate Cancer (ICPCG). Combined analysis of hereditary prostate cancer linkage to 1q24-25: results from 772 hereditary prostate cancer families from the international consortium for prostate cancer genetics. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 945-57.
54. Walsh PC, Partin AW. Family history facilitates the early diagnosis of prostate carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1871-4.
55. Matikainen MP, Schleutker J, Mörsky P, Kallioniemi O-P, Tammela TLJ. Detection of subclinical cancers by prostate-specific antigen screening in asymptomatic men from high-risk prostate cancer families. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1275-9.

Familjär adenomatös polypos

ILKKA HEISKANEN

Familjär adenomatös polypos (FAP) är en autosomal dominant ärftlig sjukdom där patienten har polyper i kolon och rektum. En eller några av dessa godartade polyper genomgår ofrånkomlig omvandling till karcinom. Sjukdomen har också många manifestationer utanför tjocktarmen.

Sållningen av riskpatienter påbörjas i pubertetsåldern och omfattar årliga undersökningar av kolon eftersom cancer alltid utvecklas hos obehandlade patienter. Profylaktisk kolektomi är indicerad innan sjukdomen ger symtom eller innan diffus polypos har utvecklats. Prognosen har förbättrats tack vare etableringen av centrala register för polypospatienter, sållning av familjemedlemmar som löper risk för att ha sjukdomen och kolektomi i ett tidigt skede.

Sklifasowski rapporterade 1881 det första säkra fallet av familjär adenomatös polypos (FAP). Omvandlingen av en polyp till karcinom beskrevs 1890 av Hanford. Den autosomala dominant arvs gången beskrevs 1927 av Cockayne [1].

Gardner beskrev en släkt med polypos, multipla osteom och epidermoidcystor, vilket han ansåg vara en särskild genetisk sjukdom [2]. Sjukdomen kallas Gardners syndrom. Senare har desmoidtumörer och tandmissbildningar fogats till sjukdomsbilden. Gardners syndrom anses emellertid vara en variant av samma genetiska sjukdom där olika manifestationer av FAP uppträder utanför tarmen. Alm publicerade 1975 de första resultaten av behandling av familjär polypos på basis av det första nationella registret [3, 4].

Herrera och medarbetare upptäckte 1986 en deletion i den långa armen av kromosom 5 hos en patient med Gardners syndrom [5]. Följande år lokaliserades FAP-lokusset med kopplingsanalys till regionen 5q21-22 [6]. APC-genen (adenomatous po-

lyposis coli) lokaliserades 1991 och dess sekvens klargjordes [7, 8].

REGISTER OCH EPIDEMIOLOGI

St. Marks polyposregister etablerades 1925 då Lochart-Mummery undersökte tre familjer med multipla adenom. Sedan dess har nationella eller regionala register uppställts överallt i världen, det finländska registret inledde sin verksamhet 1980 [9]. Sedan registreringen påbörjades har incidensen av kolorektal cancer från att ha varit 50–70 procent bland patienter som upptäckts på grund av symtom från tarmen gått ned till 3–10 procent

FÖRFATTAREN

MD Ilkka Heiskanen är specialläkare i gastroenterologisk kirurgi på Mejlans sjukhus, Helsingfors universitetscentralsjukhus.

bland patienter som upptäckts tack vare sållning av släktmedlemmar [10–12].

Registrens uppgift är att bidra till att patienter som eventuellt är sjukdomsbärare upptäcks, att påminna patienter och kliniker om uppföljningen och därtill att främja forskning och utbildning.

En sjukdomsfrekvens vid födseln på mellan 1:7600 och 1:22000 har rapporterats. Prevalensen är mellan 2,29 och 2,62 per 100000 [10, 11, 13, 14]. FAP ligger bakom mindre än en halv procent av alla fall av kolorektal cancer. Penetransen vid FAP är emellertid ofullständig, och dessutom har spontana mutationer rapporterats i hela 46 procent [10, 12, 14, 15].

Adenomatösa polyper uppträder vanligen 10–20 år före uppkomsten av kolorektal cancer. Hos obehandlade patienter upptäcks de första polyperna i tjugosåldern och de första tarmsymtomen uppträder när patienten är omkring 29 år. Diagnosen FAP ställs 3–5 år senare och cancer uppträder efter 7–8 år. Patienten dör i kolorektal cancer kort efter det att han har fyllt 40 [1, 10, 11].

PATOLOGI

Tjocktarmspolyperna är tubulära adenom som uppstår i det slemutsöndrande epitelet. Polyperna är spridda över hela tjocktarmen och de har varierande storlek, men de flesta har en diameter som är mindre än 5 mm [16].

De flesta karcinomen uppstår genom att ett adenom utvecklas till karcinom, vilket föreslogs av Muto et al. [17]. Vogelstein et al. har lagt fram en genetisk modell för uppkomsten av tumörer vid kolorektal cancer: en mutation i APC-genen initierar den neoplastiska processen och tumörutvecklingen fortskrider på grund av genetiska förändringar som inkluderar aktivering av onkogener (K-ras) och inaktivering av tumörsuppressorgener (APC, DCC, p53) [18].

Utvecklingen av karcinom ur ett adenom är antagligen långsammare i duodenum än i kolon [19, 20]. Cancer i duodenum eller periampullärt är ändå en betydande dödsorsak vid FAP [21, 22]. Den höga mortaliteten i kolorektal cancer har sannolikt lett till att andra mindre vanliga problem som cancer i duodenum inte har varit så uppenbara. Genom att sålla släktmedlemmar och göra profylaktisk kolektomi, vilket förebygger uppkomsten av kolorektal cancer, kommer man troligen att notera en ökad incidens av cancer i duodenum.

GENETIK

Med hjälp av kopplingsanalys kunde man 1987 lokalisera genen för FAP till regionen 5q21-22, vilket gjorde det möjligt att diagnostisera sjukdomen. APC-genen (adenomatous polyposis coli) kunde lokaliseras och sekvensen fastställas. Därefter var det möjligt att göra direkt genetisk testning.

APC-genen i regionen 5q21-23 består av 15 exoner och kodar för ett protein med 2843 aminosyror. Den anses fungera som en tumör-suppressorgen. Det flesta mutationerna i APC-genen ger upphov till en stoppkodon via punktmutationer eller en läsrämsförskjutning, vilket resulterar i ett förkortat protein [23].

En lindrigare form av FAP (AAPC, Attenuated Adenomatous Polyposis Coli) som leder till färre än 100 polyper, innebär att kolorektal cancer uppträder senare och att polyperna är mer proximalt belägna. Mutationerna är belägna närmare 5'-terminalen av genen (exon 1) eller 3'-terminalen (exon 15) av APC-genen [24]. Lynch et al. beskrev ett syndrom med glest belägna och låga polyper som uppträdde i proximala kolon och övre gastrointestinalkanalen. Detta gavs namnet "hereditary flat adenoma syndrome" (HFAS) [25]. Den kliniska bilden, de patologiska fynden och genetiska studier visade att det rör sig om den lindriga formen av FAP.

Det föreligger en korrelation mellan en specifik mutation och den resulterande fenotypen [27]. Individer med identiska mutationer kan ändå ha olika antal polyper och varierande sjukdomsmanifestationer utanför kolon [28]. Korrelation mellan genotyp och fenotyp har observerats för desmoidtumörer, CHRPE (congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium), riklig polypos och lindrig FAP.

Modifierande gener och miljöfaktorer kan ligga bakom variationerna i sambandet mellan genotyp och fenotyp. Det är möjligt att man kan modifiera rådgivning, uppföljning och behandling utifrån patientens genotyp [24, 30, 31].

DIAGNOS OCH SÅLLNING AV SLÄKTER

Diagnostiken och sållningen av riskbärare baserar sig på anamnes, klinisk undersökning och sigmoideoskopi med böjligt instrument. Detta inleds vid 10–14 års ålder och kolonoskopi görs om man upptäcker adenom. Polyperna bör absolut undersökas mikroskopiskt. Regelbundna undersökningar vart annat eller

TABELL 1. *Organförändringar utanför kolon hos patienter med familjär kolonpolypos*

Ektodermala vävnader	Mesodermala vävnader	Endodermala vävnader
Epidermoidcystor	Bindväven	Adenom i följande organ
Tumörer i centrala nervsystemet	Fibrom och fibrosarkom	Magsäcken
Kongenital hypertrofi av näthinnans pigmentepitel	Desmoidtumörer	Duodenum
	Diffus fibrosis	Hepatopancreaticobiliara trakten
	Excessiva intraabdominala adhesjoner	Tunntarmen
	Ben	Endokrina organ
	Osteom	– Sköldkörteln, bisköldkörteln
	Exostos	– Binjurarna
	Skleros	– Hypofysen
	Dentala störningar	Karcinom i följande organ
	Tandrotscystor	Magsäcken
	Odontom	Duodenum
	Extra tänder	Hepatopancreaticobiliara trakten
	Ospruckna tänder	Tunntarmen
		Sköldkörteln
		Binjurarna
		Övriga fynd
		Polyper i funduskörtlarna
		Hepatoblastom

tredje år görs till 60 års ålder också om endoskopifyndet är negativt eftersom en sen debut av sjukdomen bör uteslutas. När diagnosen FAP är ställd bör endoskopi med biopsier av övre gastrointestinalkanalen göras hos patienter som är äldre än 20 år för att eventuella polyper i magsäcken och tolvfingertarmen skall upptäckas och för undersökning av biopsier. Patienter som har adenom skall undersökas varje eller vartannat år, annars görs undersökningen vart femte år [32].

Hudcystor, osteom och CHRPE kan uppträda före adenomen och utgör sjukdomsmarkörer som det är enkelt och billigt att utnyttja för att finna mutationsbärare. CHRPE är en klinisk markör som har ungefär 85 procents känslighet och 98 procents specificitet.

Mutationer i APC-genen kan undersökas med kopplingsanalys, men för att upptäcka en bärare behövs det minst två medlemmar av släkten. Om mutationen uppenbarligen är ny eller om familjemedlemmar inte finns, är enda möjligheten att göra en direkt mutationsanalys. De flesta mutationerna i APC-genen resulterar i ett förkortat protein vilket kan undersökas med speciella tester. Det kommersiella test som finns har en känslighet på 80 procent och så gott som 100 procent när man vet att mutationen finns i familjen [33–35].

Om man konstaterar en APC-mutation före de kliniska symtomen, skall sållningsprogrammets rekommendationer inte ändras. Om patienten inte har en APC-mutation kan

man avstå från uppföljningen eller göra den mindre omfattande [14, 35, 36].

Det är av största vikt att testade personer får genetisk rådgivning. De måste fullständigt inse testets betydelse och begränsningar. Ett test måste alltid vara förknippat med att den testade ges personlig rådgivning av en genetiker eller kliniker [37, 38]. Nyttan för den som löper risk att ha en AFP-mutation, eller för föräldrarna, är minskad osäkerhet, ökad följsamhet vid uppföljningen och ändringar av sållningen. Det har inte förekommit allvarliga negativa psykiska reaktioner som en följd av testresultatet, men detta bör tas i betraktande [36]. Oriktigt använd genetisk testning medför risker för feltolkning och även för falskt negativa resultat [39].

KLINISK BILD

Familjär adenomatös polypos är en systemsjukdom som manifesterar sig i vävnader från alla tre groddbladen och som uppträder också utanför kolon: i ektodermala vävnader (hudcystor, ögonlesioner och endokrina tumörer), i endodermala vävnader (levertumörer, adenom och adenokarcinom i magsäcken, tunntarmen och gallgångarna) och i mesodermala vävnader (tandanomalier, desmoidtumörer och osteom), (Tabell 1).

TJOCKTARMEN

Patienterna har mellan en och tusentals adenomatösa polyper i tjocktarmen eller ändtar-

men. Dessa uppträder sent i barndomen eller i tidig vuxen ålder. I anamnesen noteras en lätt ökning av tarmens tömningsfrekvens och lös avföring. Symtomen är blödning från ändtarmen, diarré, buksmärta, slemmig avföring eller förstoppning. Patienten kan vara symptomfri också om det finns ett stort antal polyper.

DESMOIDTUMÖRER

Desmoidtumörer uppkommer ur den muskulära aponeurosvävnaden och har en oskarp gräns. De kan uppträda i mesenteriet och i retroperitonealrummet, vilket kan leda till obstruktion av mesenterialkärnen eller tarmen och till hydronefros. Den icke-metastaserande tumören kan därför till och med orsaka patientens död [40].

Desmoidtumörer är sällsynta, incidensen är 2–4 fall per en miljon [41]. Omkring 10 procent av FAP-patienterna får desmoidtumörer och anhopning i familjer har dokumenterats. Desmoidtumörer och komplikationer till följd av dem har angetts som den näst vanligaste dödsorsaken hos FAP-patienter som undergått kolektomi, dock inte i finländska och danska patientmaterial [21, 22, 42, 43]. Faktorer som utlöser desmoidbildning är kirurgiskt trauma, graviditet och andra hormonella faktorer. Andra mindre klara faktorer påverkar också uppkomsten av desmoidtumörer.

ÖVRE GASTROINTESTINALKANALEN

Så gott som alla FAP-patienter har adenomatösa polyper också i magsäcken och tunntarmen. Polyper i funduskörtlarna, vilket annars är ovanligt, förekommer vid FAP; både antalet och storleken varierar kraftigt. Funduskörtlarnas polyper har ansetts vara hamartomliknande strukturer och inte egentliga neoplasier [16]. Ibland kan de vara adenomatösa, vilket tyder på en potentiell risk för malignisering [44]. Adenomatösa polyper kan uppträda i antrum.

Vid den första undersökningen upptäcks adenom i duodenum hos mellan 66 och 92 procent av patienterna. Om man använder endoskop med sidoriktad optik, tar rikligt biopsier och upprepar undersökningen tillräckligt ofta, kan man sannolikt konstatera adenom i duodenum hos varje FAP-patient. Duodenaladenomatos i stadium IV, som medför den högsta risken för cancer, har konstaterats hos omkring 10 procent av FAP-patienterna [45–47]. Den kumulativa cancerincidensen har emellertid varit endast 4 procent [45, 48].

Tunntarmspolyper är ovanliga och den exakta incidensen är inte känd.

KONGENITAL HYPERTROFI AV RETINAS PIGMENTEPITEL (CHRPE)

Blair och Trempe konstaterade 1981 att det finns ett samband mellan Gardners syndrom och pigmentstörningar i näthinnan, senare benämnt CHRPE. Förekomsten av denna markör varierar i olika undersökningar. Den har rapporterats uppträda hos mellan två tredjedelar och samtliga patienter. CHRPE kan påvisas mycket tidigt med en direkt, enkel och billig oftalmologisk undersökning.

HUD OCH BEN

De mjukdelstumörer som uppträder är för det mest epidermoidcystor men också lipom, talgkörtelcystor och neurofibrom påträffas. Hudcystor och osteom kan uppkomma innan tarmadenomen ses [49–51].

ANDRA NEOPLASIER

Turcot fann ett samband mellan familjär polypos och maligna tumörer i det centrala nervsystemet [52]. Detta har senare verifierats på molekylnivå [53].

Hepatoblastom under barndomen är en ovanlig malign embryonal tumör som uppträder i samband med FAP. Andra tumörer som rapporterats är gallvägsadenom, karcinom i levern, gallblåsan och gallgångarna samt i pankreas [54, 55].

Sköldkörtelkarcinom har också förknippats med FAP. Även andra neoplasier utanför tjocktarmen har rapporterats (Tabell 1).

BEHANDLING

LÄKEMEDELSTERAPI

Olika försök har gjorts med metabolisk behandling och dietära föreskrifter. En fiberrik diet med tillskott av E- och C-vitamin ledde till en obetydlig regression av adenom i rektum [56, 57]. Den så kallade CAPP-studien kommer sannolikt att visa vilken effekt aspirin och stärkelse har vid FAP [58]. Kalcium per os har haft en varierande inverkan på risken för koloncancer och kan i själva verket vara till nackdel vid FAP [59, 60].

Nonsteroidala antiinflammatoriska medel (NSAID), som sulindak, minskar slemhinneproliferationen utan att ha biverkningar och leder till en signifikant återbildning av polyper [61, 62]. Dessa medel inhiberar tillväxten in vitro av cellinjer från koloncancer utan att detta är beroende av prostaglandi-

ner men snarare sker via apoptos [63]. Därtill har man nyligen visat att cyklooxygenas-(cox)-2-inhibitorn selecoxib gör att antalet polyper i kolon och rektum minskar [64]. Sulindakbehandling är en möjlighet efter ileorektal anastomos (IRA) och för patienter för vilka tarmpåse inte lämpar sig [65]. Effekten har emellertid visat sig vara övergående, och minskningen av adenomen har inte hindrat uppkomsten av cancer [63, 66].

KIRURGISK BEHANDLING

Kirurgi är den enda effektiva behandling som hindrar uppkomsten av cancer vid FAP. Man bör fatta ett individuellt beslut om vilken operation som skall utföras och vid vilken tidpunkt. Detta baserar sig på patientens ålder samt den endoskopiska och histologiska undersökningen [67]. Beslutet fattas utifrån patientens önskan, kirurgens preferenser och möjligheterna för uppföljning. Valet att operationsmetod är emellertid en kontroversiell fråga [65].

Kirurgisk behandling är indicerad under de sena tonåren. Vuxna skall opereras så snart diagnosen är fastställd. Tidig kolektomi bör ovillkorligen göras på grund av svår dysplasi eller om adenomen är stora eller växer snabbt. Gentester kan påverka beslutet genom att man kan identifiera släkter med mindre maligna APC-mutationer [24, 31]. Ileorektal anastomos försämrar inte överlevnaden bland sådana patienter och kan därför vara en mer acceptabel behandling. I en färsk analys av registerdata visade det sig att ileorektal anastomos lämpar sig för patienter med en lindrig fenotyp eller lindrig FAP (attenuated FAP) [68].

Kolektomi var standardoperation, man valde där mellan kolektomi med ileorektal anastomos (IRA) och proktokolektomi med ileostomi (PC+I). I många centra har man föredragit IRA. Funktionsbevarande proktokolektomi (restoring proctocolectomy, RPC, proktokolektomi med ileumpåse och anastomos till anus) blev ett alternativ sedan man utvecklat tekniken för ileumpåse [70].

För närvarande rekommenderas funktionsbevarande proktokolektomi (RPC) som första alternativ vid profylaktisk kirurgisk behandling av FAP-patienter [71]. Operationen utförs primärt för tonåringar, för patienter som kan förmodas ha svårigheter med uppföljningen och för patienter som har omfattande mattliknande polypos i rektum eller cancer i kolon eller i övre rektum. Funktionellt är resultatet lika efter RPC och IRA [72,

73], eller med fördel för IRA [74, 75]. Risken för cancer i rektumstumpen gör emellertid att man i minst hälften av fallen senare blir tvungen att göra sekundär proktektomi.

Funktionsbevarande proktokolektomi (RPC) är en krävande operation, och för att garantera tillräcklig erfarenhet bör operationsverksamheten centraliseras.

DESMOIDTUMÖRER

Behandlingen av desmoidtumörer är inte enkel [76, 77]. Ytliga desmoidtumörer, t.ex. i bukväggen, kan ofta avlägsnas genom excision. Om lesionen är diffus kan det vara svårt att avlägsna den helt, och återfallsfrekvensen är hög.

Efter operation av mesenteriala tumörer är det risk för blödning och för kort tunntarmsyndrom. Det är mycket vanligt med återfall, 50–85 procent, och livshotande komplikationer. Perioperativa mortaliteten är 50 procent och allvarlig morbiditet förekommer hos 60 procent [40, 78]. Resultaten i Finland är inte så nedslående och återfall hör inte till regeln [79].

Sulindak kan inducera tumörregression. Antiöstrogener, tamoxifen och toremifen, har också använts med en viss framgång [77]. Desmoidtumörer är okänsliga för strålbehandling. Cytotoxisk kemoterapi i kombination med strålbehandling har använts som sista utväg, men resultaten är varierande och behandlingen är inte komplikationsfri.

Det finns inga allmänt godtagna rekommendationer för prevention eller läkemedelsterapi av desmoidtumörer. Vid St. Marks sjukhus förordar man följande protokoll: avbildning, sulindak i sex månader som första behandling, därefter toremifen vid behov och eventuell kemoterapi. Kirurgisk behandling kommer i fråga endast om obstruktion tillstöter och om tumörer förekommer i bukväggen [80].

ÖVRE GASTROINTESTINALKANALEN

Stora magsäckspolyper bör avlägsnas och adenom som är större än 10 mm bör behandlas. Adenom kan avlägsnas endoskopiskt genom polypektomi eller elektrokoagulation, vilket kräver noggrann uppföljning av patienten.

Behandlingen av adenom i duodenum är besvärligare. Om adenomen är stora eller dysplastiska bör endoskopi göras årligen. Om dysplasin är svår eller om polyperna är många och stora, bör man överväga ki-

rurgisk behandling. Det finns flera endoskopiska metoder för behandling av adenom i duodenum [81]. Det går inte att fullständigt avlägsna adenom i duodenum med endoskopi eller duodenotomi, eftersom man inte kan få bort alla adenom och återfallsfrekvensen är 100 procent [82].

Det är möjligt att man borde göra profylaktisk pankreatikoduodenektomi där pylorus eventuellt kan sparas. Detta gäller åtminstone unga patienter med svår sjukdom eller när reoperation är av nöden efter excision [83, 84], men detta är en kontroversiell fråga.

Kemoterapi har inte visat sig ha någon säker effekt vid adenom i duodenum [86].

ÖVERLEVNAD

Den protektiva effekten av sållning och profylaktisk kolektomi är klar. Förekomsten av karcinom i kolon och rektum var 3–5 procent bland uppföljda patienter och 61–80 procent bland patienter som kom till behandling först när de hade symtom [10, 12, 42, 87, 88]. Efter profylaktisk kolektomi är 20-årsöverlevnaden densamma som hos den övriga befolkningen [42, 43]. I nordiska patientmaterial har det inte förekommit dödsfall på grund av desmoidtumörer, i motsats till andra tidigare rapporter från annat håll.

Den huvudsakliga dödsorsaken bland FAP-patienter har varit cancer i kolon och rektum [21, 22]. Cancer i rektumstumpen är en vanlig dödsorsak. Därtill är vården av rektumstumpen besvärlig och kan i värsta fall leda till dödlig utgång. Man kan förhindra denna cancerform genom att initialt göra RPC. Man har emellertid att vänta sig att allt fler patienter kommer att få cancer i rektumstumpen eller i organ utanför kolon eftersom uppföljningstiden efter kolektomi kommer att vara upp till 50 år.

UPPFÖLJNING

Många misslyckanden vid uppföljningen bör kunna förhindras om ett register används för att påminna kliniker och patienter om tidpunkten för återbesök. APC-mutationens läge förutsäger åtminstone till en del vilken fenotyp sjukdomen kommer att få [89]. Uppföljning och profylaktisk handläggning skall därför modifieras på basis av detta.

När ileorektal anastomos har gjorts undersöks patienterna var sjätte månad och senare med 3–12 månaders mellanrum bero-

ende på det kliniska och histologiska fyndet [11]. Adenom i ileum kan uppträda efter kolektomi och i ileumpåsen även flera år efter operationen. Efter RPC bör det vara rutin att årligen följa upp patienten [90].

Tidtabellen för hur polyper i duodenum utvecklas är inte klar och därför inte heller vilken som är den riktiga strategin för endoskopisk uppföljning med biopsier. Om polyposen i duodenum är lindrig eller saknas kan ett föreslaget intervall på 3–5 år vara lämpligt [91]. Om patienten har långt utvecklad polypos krävs endoskopi minst en gång årligen, och profylaktisk kirurgisk behandling måste övervägas.

När man känner till polypstatus i en släkt kan detta användas för att förutsäga riskerna, och sållningen av familjemedlemmar kan modifieras på denna grund. Man vet inte vilken nytta uppföljning och behandling medför för FAP-patienter med svår polypos i duodenum [47, 92, 93]. I en analys av beslutsgången vid behandlingen av polypos i duodenum fann Vasen et al. [48] att den förväntade livslängden ökade med endast 7 månader när regelbunden uppföljning gjordes efter pankreatikoduodenektomi hos patienter med polypos i stadium IV eller med cancer.

Medlemmar i FAP-familjer bör sållas och följas upp utifrån var i genen en känd mutation är belägen [94, 95]. Förekomsten av en eller flera modifierande gener och miljöfaktorer påverkar fenotypen vid APC-mutationer. Avancerad utveckling av molekyलगenetiken kan därför i framtiden göra det möjligt att identifiera personer med hög risk för vilka man skall tillämpa annorlunda tidsintervaller för sållning, uppföljning och behandling.

MD ILKKA HEISKANEN, SPECIALLÄKARE
KLINIKEN FÖR GASTROENTEROLOGISK OCH
ALLMÄN KIRURGI
HNS, MEJLANS SJUKHUS
PB 340
00029 HNS

REFERENSER

1. Bussey HJR. Familial polyposis coli. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1975.
2. Gardner EJ, Richards RC. Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. *Am J Hum Gen* 1953; 139–47.
3. Alm T. Surgical treatment of hereditary adenomatosis of the colon and rectum in Sweden during the last 20 years. Part I. *Acta Chir Scand* 1975; 141: 218–27.
4. Alm T. Surgical treatment of hereditary adenomatosis of the colon and rectum in Sweden during the last 20 years. Part II.

- Acta Chir Scand 1975; 141: 228-37.
5. Herrera L, Kakati S, L G, Pietrzak E, Sandberg A. Brief clinical report: Gardner syndrome in a man with interstitial deletion of 5q. *Am J Med Genet* 1986; 25: 473-6.
 6. Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, Bussey HJ, Ellis A, Gorman P et al. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature* 1987; 328: 614-6.
 7. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991; 66: 589-600.
 8. Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 1991; 253: 661-5.
 9. Järvinen HJ, Husa A, Aukee S, Laitinen S, Matikainen M, Havia T. Finnish registry for familial adenomatosis coli. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19: 941-6.
 10. Alm T, Licznarski G. The intestinal polyps. *Clinics in Gastroenterology* 1973; 2: 577-602.
 11. Bülow S. Familial polyposis coli. *Dan Med Bull* 1987; 34: 1-15.
 12. Vasen HF, Griffioen G, Offerhaus GJ, Den Hartog Jager FC, Van Leeuwen-Cornelisse IS, Meera Khan P et al. The value of screening and central registration of families with familial adenomatous polyposis. A study of 82 families in The Netherlands. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 227-30.
 13. Burn J, Chapman P, Delhanty J, Wood C, Laloo F, Cachon-Gonzalez MB et al. The UK Northern region genetic register for familial adenomatous polyposis coli: use of age of onset, congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium, and DNA markers in risk calculations. *J Med Genet* 1991; 28: 289-96.
 14. Maher ER, Barton DE, Slatter R, Koch DJ, Jones MH, Nagase H et al. Evaluation of molecular genetic diagnosis in the management of familial adenomatous polyposis coli: a population based study. *J Med Genet* 1993; 30: 675-8.
 15. Rustin RB, Jagelman DG, McGannon E, Fazio VW, Lavery IC, Weakley FL. Spontaneous mutation in familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 52-5.
 16. Talbot IC. Pathology. In: Phillips RKS, Spigelman AD, Thomson JPS, editors. *Familial adenomatous polyposis and other polyposis syndromes*. London: Edward Arnold; 1994. p. 15-25.
 17. Muto T, Bussey HJR, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36: 2251-70.
 18. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-67.
 19. Offerhaus GJ, Giardiello FM, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Kelley NC et al. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1992; 102: 1980-2.
 20. Spigelman AD, Talbot IC, Penna C, Nugent KP, Phillips RK, Costello C et al. Evidence for adenoma-carcinoma sequence in the duodenum of patients with familial adenomatous polyposis. The Leeds Castle Polyposis Group (Upper Gastrointestinal Committee). *J Clin Pathol* 1994; 47: 709-10.
 21. Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, McGannon E. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 639-42.
 22. Iwama T, Mishima Y, Utsunomiya J. The impact of familial adenomatous polyposis on the tumorigenesis and mortality at the several organs. Its rational treatment. *Ann Surg* 1993; 217: 101-8.
 23. Miyoshi Y, Ando H, Nagase H, Nishishio I, Horii A, Miki Y et al. Germ-line mutations of the APC gene in 53 familial adenomatous polyposis patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 4452-6.
 24. Soravia C, Berk T, Madlensky L, Mitri A, Cheng H, Gallinger S et al. Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1290-301.
 25. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch PM, Jenkins JX et al. Hereditary flat adenoma syndrome: a variant of familial adenomatous polyposis? *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 411-21.
 26. Lynch HT, Smyrk T, McGinn T, Lanspa S, Cavalieri J, Lynch J et al. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer* 1995; 76: 2427-33.
 27. van der Luijt R. Molecular basis of phenotypic variability in familial adenomatous polyposis. Leiden: University of Leiden; 1996.
 28. Giardiello FM, Krush AJ, Petersen GM, Booker SV, Kerr M, Tong LL et al. Phenotypic variability of familial adenomatous polyposis in 11 unrelated families with identical APC gene mutation. *Gastroenterology* 1994; 106: 1542-7.
 29. Houlston R, Crabtree M, Phillips R, Tomlinson I. Explaining differences in the severity of familial adenomatous polyposis and the search for modifier genes. *Gut* 2001; 48: 1-5.
 30. Cunningham C, Dunlop MG. Molecular genetic basis of colorectal cancer susceptibility. *Br J Surg* 1996; 85: 321-9.
 31. Vasen HF, van der Luijt RB, Slors JF, Buskens E, de Ruiter P, Baeten CG et al. Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1996; 348: 433-5.
 32. Bülow S. Diagnosis of familial adenomatous polyposis. *World J Surg* 1991; 15: 41-6.
 33. Rabelo R, Foulkes W, Gordon PH, Wong N, Yuan ZQ, MacNamara E et al. Role of molecular diagnostic testing in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 437-46.
 34. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, Booker S, Jen J, Giardiello FM et al. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1982-7.
 35. Cromwell DM, Moore RD, Brensinger JD, Petersen GM, Bass EB, Giardiello FM. Cost analysis of alternative approaches to colorectal screening in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1998; 114: 893-901.
 36. Petersen GM. Knowledge of the adenomatous polyposis coli gene and its clinical application. *Ann Med* 1994; 26: 205-8.
 37. Greely H. Ethical and legal issues associated with genetic testing. *J Am Coll Surg* 1999; 188: 86-9.
 38. Wong N, Lasko D, Rabelo R, Pinsky L, Gordon PH, Foulkes W. Genetic counselling and interpretation of genetic tests in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 271-9.
 39. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM, Luce MC, Hyland LM, Bacon JA et al. The use and interpretation of commercial APC gene testing for familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1997; 336: 823-7.
 40. Farmer KCR, Hawley PR, Phillipos RKS. Desmoid disease. In: Phillips RKS, Spigelman AD, Thomson JPS, editors. *Familial adenomatous polyposis and other polyposis syndromes*. London: Edward Arnold; 1994. p. 128-42.
 41. Reitano JJ, Scheinin TM, Hayry P. The desmoid syndrome. New aspects in the cause, pathogenesis and treatment of the desmoid tumor. *Am J Surg* 1986; 151: 230-7.
 42. Heiskanen I, Luostarinen T, Järvinen H. Impact of screening examination on survival in familial adenomatous polyposis. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1284-7.
 43. Sondergaard Calle T, Juel K, Bülow S. Causes of death in familial adenomatous polyposis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 808-12.
 44. Zwick A, Munir M, Ryan CK, Gian J, Burt RW, Leppert M et al. Gastric adenocarcinoma and dysplasia in fundic gland polyps of a patient with attenuated adenomatous polyposis coli. *Gastroenterology* 1997; 113: 659-63.
 45. Heiskanen I, Kellokumpu I, Järvinen H. Management of duodenal adenomas in 98 patients with familial adenomatous polyposis [In Process Citation]. *Endoscopy* 1999; 31: 412-6.
 46. Bülow S, Alm T, Fausa O, Hultcrantz R, Järvinen H, Vasen H. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. DAF Project Group. *Int J Colorectal Dis* 1995; 10: 43-6.
 47. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989; 2: 783-5.
 48. Vasen HF, Bulow S, Myrholm T, Mathus-Vliegen L, Griffioen G, Buskens E et al. Decision analysis in the management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1997; 40: 716-9.
 49. Gardner EJ. Follow-up study of a family group exhibiting dominant inheritance for a syndrome including intestinal polyps, osteomas, fibromas and epidermal cysts. *Am J Hum Gen* 1962; 14: 376-90.
 50. Leppard B, Bussey HJR. Epidermoid cysts, polyposis coli and Gardner's syndrome. *Br J Surg* 1975; 62: 387-93.
 51. Offerhaus GJ, Levin LS, Giardiello FM, Krush AJ, Welsh SB, Booker SV et al. Occult radiopaque jaw lesions in familial adenomatous polyposis coli and hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1987; 93: 490-7.
 52. Turcot J, Després J-P, St-Pierre F. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 1959; 2: 465-8.

53. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 839-47.
54. Järvinen HJ, Nyberg M, Peltokallio P. Biliary involvement in familial adenomatosis coli. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 525-8.
55. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Mulder JW et al. Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *J Pediatr* 1991; 119: 766-8.
56. Bussey HJR, DeCosse JJ, Deschner EE, Eysers AA, Lesser ML, Morson BC et al. A randomized trial of ascorbic acid in polyposis coli. *Cancer* 1982; 50: 1434-9.
57. DeCosse JJ, Miller HH, Lesser ML. Effect of wheat fiber and vitamins C and E on rectal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1290-7.
58. Burn J, Chapman PD, Mathers J, Bertario L, Bishop DT, Bulow S et al. The protocol for a European double-blind trial of aspirin and resistant starch in familial adenomatous polyposis: the CAPP study. *Concerted Action Polyposis Prevention. Eur J Cancer* 1995; 31A: 1385-6.
59. Stern HS, Gregoire RC, Kashtan H, Stadler J, Bruce RW. Long-term effects of dietary calcium on risk markers for colon cancer in patients with familial polyposis. *Surgery* 1990; 108: 528-33.
60. Paraskava C. Colorectal cancer and dietary intervention. *Lancet* 1992; 339: 869-70.
61. Waddell WR. The effect of sulindac on colon polyps: circumvention of a transformed phenotype - a hypothesis. *J Surg Oncol* 1994; 55: 52-5.
62. Labayle D, Fischer D, Vielh P, Drouhin F, Pariente A, Bories C et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1991; 101: 635-9.
63. Giardiello FM, Spannhake EW, DuBois RN, Hyland LM, Robinson CR, Hubbard WC et al. Prostaglandin levels in human colorectal mucosa: effects of sulindac in patients with familial adenomatous polyposis. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 311-6.
64. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Eng J Med* 2000; 342: 1946-52.
65. Setti-Carraro P, Nicholls RJ. Choice of prophylactic surgery for the large bowel component of familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1996; 83: 885-92.
66. Lynch HT, Thorson AG, Smyrk T. Rectal cancer after prolonged sulindac chemoprevention. A case report. *Cancer* 1995; 75: 936-8.
67. Phillips RK, Spigelman AD. Can we safely delay or avoid prophylactic colectomy in familial adenomatous polyposis? *Br J Surg* 1996; 83: 769-70.
68. Bülow C, Vasen H, Järvinen H, Björk J, Bisgaard M, Bülow S. Ileorectal anastomosis is appropriate for a subset of patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2000; 115: 1454-60.
69. Jagelman DG. Choice of operation in familial adenomatous polyposis. *World J Surg* 1991; 15: 47-9.
70. Parks AG, Nicholls RJ. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. *Brit Med J* 1978(2): 85-8.
71. Kartheuser AH, Parc R, Penna CP, Turet E, Frileux P, Hannoun L et al. Ileal pouch-anal anastomosis as the first choice operation in patients with familial adenomatous polyposis: a ten-year experience. *Surgery* 1996; 119(6): 615-23.
72. Heiskanen I, Järvinen HJ. Fate of the rectal stump after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12: 9-13.
73. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995; 222: 120-7.
74. Madden MV, Neale KF, Nicholls RJ, Landgrebe JC, Chapman PD, Bussey HJ et al. Comparison of morbidity and function after colectomy with ileorectal anastomosis or restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1991; 78: 789-92.
75. van Duijvendijk P. Functional outcome and quality of life after rectal resection. Amsterdam: University of Amsterdam; 2000.
76. Penna C, Turet E, Parc R, Sfairi A, Kartheuser A, Hannoun L et al. Operation and abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 263-8.
77. Church JM. Desmoid tumor in familial adenomatous polyposis. *Surg Oncol Clin North Am* 1994; 3: 435-48.
78. Rodriguez-Bigas MA, Mahoney MC, Karakousis CP, Petrelli NJ. Desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer* 1994; 74: 1270-4.
79. Heiskanen I, Järvinen HJ. Occurrence of desmoid tumours in familial adenomatous polyposis and results of treatment. *Int J Colorectal Dis* 1996; 11: 157-62.
80. Clark SK, Phillips RK. Desmoids in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1996; 83: 1494-504.
81. Saurin JC, Chayvialle JA, Ponchon T. Management of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis [In Process Citation]. *Endoscopy* 1999; 31: 472-8.
82. Penna C, Phillips RK, Turet E, Spigelman AD. Surgical polypectomy of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis: experience of two European centres. *Br J Surg* 1993; 80: 1027-9.
83. Causeret S, Francois Y, Griot JB, Flourie B, Gilly FN, Vignal J. Prophylactic pancreaticoduodenectomy for premalignant duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis* 1998; 13: 39-42.
84. Penna C, Bataille N, Balladur P, Turet E, Parc R. Surgical treatment of severe duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1998; 85: 665-8.
85. Griffioen G, Bus PJ, Vasen HF, Verspaget HW, Lamers CB. Extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis: desmoid tumours, and upper gastrointestinal adenomas and carcinomas. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998; 225: 85-91.
86. Hawk E, Lubet R, Limburg P. Chemoprevention inherited colorectal cancer syndromes. *Cancer* 1999; 86: 2551-63.
87. Bülow S. Clinical features in familial polyposis coli. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 102-7.
88. Berk T, Cohen Z, McLeod RS, Cullen JB. Surveillance in relatives of patients with adenomatous polyposis. *Semin Surg Oncol* 1987; 3: 105-8.
89. Lynch HT, Smyrk TC. Classification of familial adenomatous polyposis: a diagnostic nightmare [editorial]. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1288-9.
90. Wu JS, McGannon EA, Church JM. Incidence of neoplastic polyps in the ileal pouch of patients with familial adenomatous polyposis after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 552-6; discussion 6-7.
91. Sawada T, Muto T. Familial adenomatous polyposis: should patients undergo surveillance of the upper gastrointestinal tract? *Endoscopy* 1995; 27: 6-11.
92. Norfleet RG. Screening for upper gastrointestinal neoplasms in patients with familial adenomatous polyposis and Gardner's syndrome. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14: 95-6.
93. Marcello PW, Asbun HJ, Veidenheimer MC, Rossi RL, Roberts PL, Fine SN et al. Gastroduodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Surg Endosc* 1996; 10: 418-21.
94. Brensinger JD, Laken SJ, Luce MC, Powell SM, Vance GH, Ahnen DJ et al. Variable phenotype of familial adenomatous polyposis in pedigrees with 3' mutation in the APC gene. *Gut* 1998; 43: 548-52.
95. Wu JS, Paul P, McGannon EA, Church JM. APC genotype, polyp number, and surgical options in familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 1998; 227: 57-62.

Nefrologin i Finland 1880–1980

BÖRJE KUHLBÄCK

Efter engelsmannen Richard Brights epokgörande rön på 1820-talet om de in-värtesmedicinska njursjukdomarna, speciellt begreppen ödem och albuminuri samt nefrit och uremi, började intresset för dessa sjukdomar vakna i Finland. Enstaka avhandlingar om bl.a. retinit (*Knut Felix von Willebrand* 1857) och graviditetstoxikos (*Erik Axel Ingman* 1857, *Knut Samuel Sirelius* 1858) såg dagens ljus, men först efter år 1880 ökade kunskapen om njurarnas funktion och njursjukdomarna avsevärt [1].

1880–1950

Förtjänsten av denna utveckling tillskrivs främst *Johan Wilhelm Runeberg* (Figur 2), som var professor i medicinsk klinik vid Helsingfors universitet 1877–1907. Han intresserade sig speciellt för exsudat och transsudat och därmed även för kroppens övriga vätskor [2], t.ex. urinen, och införde i diagnostiken kokprovet för urin ("Runebergs prov"). För att få klarhet i de olika sjukdomsgrupperna framlade han även ett förslag om systematisk indelning av de medicinska njursjukdomarna. *Hugo Östen Holsti*, som på 1880-talet publicerade fina uppsatser om förändringarna i njurarnas små artärer vid s.k. granulär njuratrofi, relaterade 1895 ett fall av svår diarré och uppkastningar. Patienten fick anuri som varade i 36 timmar och följdes av polyuri och tillfrisknande. Beskrivningen passar sällsynt väl in på begreppet akut tubulär nekros [1].

FÖRFATTAREN

Professor Börje Kuhlback (Figur 1) var den första överläkaren i nefrologi i vårt land och verkade på området 1954–1984.

Ali Krogius utförde på 1890-talet undersökningar om urinvägsinfektioner och *Escherichia coli*-bakterien. Han kunde påvisa att den s.k. *Bacterium pyogenes* var identisk med *E. coli* [1]. Vår kända fysiolog *Robert Tigerstedt* hade i sin forskning kommit till insikt om att njurarna utsöndrar ett ämne som reglerar blodtrycket. Ämnet kallade han renin, och iakttagelsen publicerades 1898 [3]. Som känt har denna iakttagelse under hela 1900-talet spelat en betydande roll såväl i grundforskningen som i kliniken vid utredning av begreppet hypertension.

Under de första decennierna av 1900-talet gjordes inga större framsteg inom njurforskningen i vårt land. Det kan nämnas att restkvävebestämningen infördes. *Robert Ehrström* fäste i en uppsats 1918 uppmärksamhet vid sambandet mellan "benign nefroskleros" och glukosuri, och 1926 beskrev *Theodor Tallqvist* en sjukdom som förekom i norra Nyland och som han kallade "nephritis epidemica" [1]. Det kan möjligen ha varit fråga om samma epidemiska nefropati som Myhrman beskrev i Sverige i mitten av 1930-talet och som senare har blivit relativt vanlig i vårt land. *Paavo Heiniö* publicerade en artikel om barnnefros 1933, och under 1940-talet fortsatte *Niilo Hallman* och hans arbetsgrupp undersökningarna av denna speciellt finländska nefrostyp hos små barn. *Mons-Christian Ehrström* var den första i vårt land som anlade immunologiska aspekter på njursjukdomarna.

Efter fortsättningskriget beskrev *Herman Hortling* 1946 en epidemi som hade uppträtt under våren och sommaren 1942 hos finländska och tyska frontsoldater i Lappland vid Tolvantojärvi strax öster om den finsk-ryska gränsen [4]. Den kliniska bilden (hög feber, huvudvärk, mag- och ryggsmärtor, prote-

inuri och oliguri) med hastigt tillfrisknande liknade mycket och var sannolikt identisk med den tidigare nämnda Myhrmans epidemiska nefropati, senare även kallad sorkfeber. Hortling rapporterade ca sextio sjukdomsfall i de finländska trupperna och över tusen i de tyska.

Jarl Forssell påvisade 1946 att hypernefros kan orsaka polycytemi [5]. Senare beskrev han fyra patienter med polycystiska njurar och polycytemi samt införde begreppet nefrogen polycytemi [6]. *Eva Bonsdorff* och *Eva Jalavisto* föreslog 1948 att det ämne som utsöndras från njurarna och som framkallar erythrocytose skulle kallas erythropoietin [7].

På grund av krigsåren led man i slutet av 1940-talet i Finland fortfarande av brist på kontakt med andra länder. Många stora framsteg inom medicinen hade redan gjorts ute i världen, och kunskap härom började småningom nå vårt land. Inom vissa områden, exempelvis hematologin, endokrinologin och gastroenterologin, hade redan en betydande utveckling skett.

Ett område som dock var starkt efterblivet var de medicinska njursjukdomarna (benämningarna nefrologi och nefrolog började användas först omkring 1960). Dessa sjukdomars diagnostik och behandling var synnerligen bristfälliga. Restkvävebestämning i blodet samt urin- och röntgenundersökningar var i stort sett det enda som var tillgängligt. Olika mer eller mindre verksamma nefritdieter, kvicksilverdiuretika, skarifikation, blodtrycks- och hjärtmediciner samt blodtransfusioner stod till buds. På 1940-talet fanns dock redan sulfonamidpreparat för behandling av urinvägsinfektioner. Mot terminal uremi stod man maktlös; efter några konservativa palliativa behandlingsförsök avled patienten. De första kliniska försöken med konstgjord njure (dialysbehandling) hade dock redan gjorts i Europa (Kolff 1943, Alwall 1947).

1951–1980

År 1951 gav Helsingfors universitets IV Medicinska kliniks chef, professor *Bertel von Bonsdorff*, mig som ämne i det obligatoriska modersmålsprovet för medicine licentiatexamen "Njursjukdomar och sockersjuka". Vid preliminära litteraturstudier fann jag ord som



FIGUR 1. Professor Börje Kuhlback verkade vid IV Medicinska kliniken, Maria sjukhus 1954–1961, på klinikens njuravdelning 1961–1966, och därefter till 1984 på Unionsgatan 38 i Helsingfors dit kliniken flyttades när den knöts till Helsingfors universitets-centralsjukhus. Foto Magnus Wrede 1982.



FIGUR 2. J. W. Runeberg, professor i medicinsk klinik vid Helsingfors universitet 1877–1907, var den första i vårt land som bedrev forskning i medicinska njursjukdomar. Målning 1902 av Albert Edelfelt i Signe och Ane Gyllenbergs stiftelses ägo.

urea, kreatinin, clearance och konstgjord njure, benämningar som var mer eller mindre främmande för mig. Mitt intresse för njurarna och njursjukdomarna växte snabbt.

Jag fick möjlighet att en tid följa arbetet vid St.Eriks sjukhus i Stockholm, där mina läromästare var Bertil Josephson och Härje Bucht, och professor Alwalls njurklinik i Lund samt senare även resa till Danmark och Norge. År 1954 fick jag tjänst som forskningsassistent på IV Medicinska kliniken, som då verkade på Maria sjukhus, för fyra år framåt. Under denna tid hade jag möjlighet att införa och utveckla olika njurdiagnostiska metoder, bl.a. bestämning av urea, kreatin, kreatinin (som

ersättning för restkväve), kreatininclearance och vissa elektrolyter samt att utföra njurbiopsier. Akut tubulär nekros beskrevs, liksom även blödningstendensen vid uremi.

I mitten av 1950-talet gjorde *Esko Nikkilä* och *Ralph Gräsbeck* en intressant upptäckt då de påvisade att heparin hade effekt på lipidemin vid lipoidnefros [8]. Senare fann *Antti Eisalo* et al. att även gemfibrozil verkade gynnsamt på lipidemi vid samma sjukdom [9]. *Bror-Axel Lamberg* och *Börje Kuhlback* påvisade 1959 att klortiazid minskar kalciumexkretionen i urin [10]. Denna iakttagelse ledde senare internationellt till en utbredd användning av detta diuretikum vid profylax av

njurstenssjukdom. Ämnet rekommenderades även som ett medel att förhindra osteoporos och frakturer hos kvinnor. Ett nytt syndrom, vitamin B₁₂-malabsorption och proteinuri, beskrevs av *Ralph Gräsbeck* et al. 1960 [11]. Händelsevis hade redan tidigare mitt intresse fångats av likheter mellan tarm och tubuli beträffande ursprung, uppbyggnad och funktion.

I Åbo började *Antero Kasanen* redan i slutet av 1950-talet intressera sig för de medicinska njursjukdomarna och läkemedlens inverkan på njurarna [12]. Han studerade olika njurfunktionsprov och njuranemi. Senare riktade sig hans intresse främst mot urinvägsinfektioner och behandlingen av dem. På detta



FIGUR 3. Njuravdelningen fick lokaler i översta våningen av den norra flygeln på Maria sjukhus i Helsingfors. Dessa rum restaurerades helt 1961 till en modern avdelning med dialys. Foto Helsingfors stadsmuseum 1964.

område gjorde han betydande insatser. Hans arbete fortsattes förtjänstfullt av *Jorma Forsström*.

DIALYS

Redan i början av 1900-talet hade man använt konstgjord njure, dvs. hemodialys, vid djurförsök (Abel et al. 1913–14). Avsaknaden av lämpligt dialysmembran och antikoagulans gjorde dock att fortsätta, delvis kliniska försök med dialys under många decennier var dömda att misslyckas. Först på 1940-talet, efter det att cellofan och heparin hade utvecklats, kunde man börja utnyttja dialys vid behandling av uremi eller intoxication hos människa. Pionjärerna var som nämnt Willem Kolff i Holland och Nils Alwall i Lund.

Principen är enkel. Blodet leds från en arteriovenös shunt eller fistel som anlagts på underarmen till en extrakorporeal dialysator. I denna sker en dialys genom cellofanmembranen mellan blodet och omgivande dialysvätska. Härvid renas blodet på urea, kreatinin, kalium och övriga endogena eller eventuella exogena toxiska substanser, och i stället tillförs blodet behövliga ämnen, främst vissa elektrolyter. Blodet

leds därefter tillbaka till en ven. Med Alwalls apparat kunde man även åstadkomma ultrafiltration.

Efter en studieresa till kliniken i Lund redogjorde jag vid ett kliniskt möte 18.2.1954 för möjligheterna till modern uremibehandling, främst med användning av hemodialys. Professor von Bonsdorff föreslog vid diskussionen att det skulle anskaffas en konstgjord njure till Maria sjukhus. Professor *Pauli Tuovinen*, sjukhusets chef och själv urolog, blev genast intresserad, och en apparat beställdes hösten 1956 från Lund. Denna Alwallnjure levererades redan inom ett år.

Därefter följde tyvärr några år av huvudsakligen byråkratiska diskussioner beträffande läge, kostnader, administration och personal. Den konstgjorda njuren erbjöds till olika sjukhus i Helsingfors, men alla avböjde. Sjukhusnämnden vände sig då till professor von Bonsdorff och frågade honom om IV kliniken vore villig att överta apparaten. I sitt svar 23.3.1959 ställde sig von Bonsdorff positivt till erbjudandet, i synnerhet som det på kliniken redan fanns kunskap om dess användning [13]. Den 1.6.1960 hölls ett möte, varvid man beslöt att apparaten skulle placeras på och skötas av IV Medicinska kliniken vid Maria sjuk-

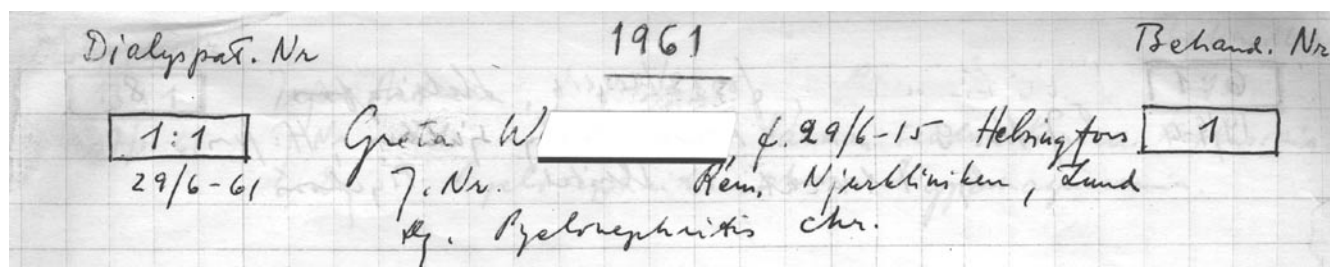
hus. Helsingfors stad skulle svara för utgifterna vid grundandet av njuravdelningen samt för underhållskostnaderna, medan Helsingfors universitetscentral-sjukhus skulle betala för de patienter som inte hörde till huvudstadsregionen.

En dialysapparat hade redan i ett par års tid visat sig vara synnerligen nödvändig i Finland vid behandling av akut uremi. Under tiden november 1959–juni 1961 sändes sammanlagt 17 njurpatienter flygledes till Lund för dialysbehandling. Alla återvände inom ett par veckor i gott skick.

År 1961 grundades njuravdelningen på Maria sjukhus, den omfattade sju sjukbäddar och en dialysenhet (Figur 3). Till ansvarig läkare utsågs med.o.kir.dr *Börje Kuhlback*, som i olika repliser fått utbildning vid olika njurcentra i Norden. Assistentläkare blev med.lic. *Leif G. Tallgren*, som hade besökt Lund och bekantat sig med dialysproceduren. De två första dialyssköterskorna var *Else Månsson* och *Maija-Liisa Virtanen*, även de utbildade i Lund. Som avdelningssköterska fungerade *Else Malmberg*. Följande år fick vi ytterligare en assistentläkartjänst, till vilken utsågs med.o.kir.dr *Amos Pasternack*. Han hade 1960 publicerat en avhandling om mikroskopiska strukturella förändringar i normala och pyelonefritiska njurar hos barn.

Den 28 juni 1961 utfördes den första dialysen (Figur 4). Patienten var en 45 år gammal finländsk kvinna som led av kronisk pyelonefrit och som en kort tid behandlats i Lund med dialys på grund av svår uremi. Några dagar före nämnda datum meddelade prof. Alwall att patienten anländer till Finland ett par dagar senare och att hon därvid genast är i behov av fortsatt dialysvård. Vissa praktiska arrangemang på vår njuravdelning var ännu inte helt slutförda. Det blev bråda tider och snabba beslut måste fattas, men inom ett par dagar lyckades vi få en funktionsduglig dialysenhet.

På förmiddagen 28.6 anlände patienten. Hennes allmäntillstånd var dåligt och hon var svårt uremisk. Dialysen påbörjades ca kl. 23 och utfördes av nämnda dialysläkare och -sköterskor. Även professorerna von Bonsdorff och Tuovinen följde med stort intresse med proceduren. Nu uppstod dock svårigheter beträffande tillgången till blodbanan. Patienten hade fått en Scribner-shunt inopererad på höger handled i Lund, och den hade använts ett par



Figur 4. Dagboksanteckning för den första hemodialys som gjordes i Finland på Maria sjukhus 28–29.6.1961.

gång. Det visade sig att shunten hade koagulerat under resan och var helt oanvändbar. Båda händernas övriga i princip brukbara artärer och vener hade tidigare använts och var ur spel. Återstod blott att preparera ena fotens kärl, arteria dorsalis pedis och nedre delen av vena saphena magna, för att få tillgång till blodbanorna. Detta lyckades också efter en timmes arbete, och dialysen kom i gång omkring midnatt och avslutades på morgonen 29.6.

Behandlingen hade förlöpt programenligt och patientens allmäntillstånd förbättrades tillfälligt. Men grundsjukdomen, kronisk pyelonefrit med terminal uremi, var alltför svår. Efter ett par dagar försämrades patientens tillstånd igen, bl.a. tillstötte hjärnödemed och anuri, och hon avled. Det fanns ingen medicinsk orsak eller möjlighet att fortsätta dialysbehandlingen. Patienten var i själva verket i det terminala stadiet av en kronisk njursjukdom. Det kan nämnas att såväl Kolffs första dialyspatient (17.3.1943) som Alwalls (september 1946) var kroniker i terminal uremi. Dialysbehandling var dock ännu år 1961 avsedd endast för akuta fall.

Njuravdelningen fick under resten av 1961 ta emot 23 patienter med akut uremi från olika delar av landet. Patienterna var oftast i mycket dåligt skick, och på dem utfördes totalt 31 dialyser. Grundorsaken till anurin och uremin varierade, men chocktillstånd förekom oftast (crush syndrome, kriminella aborter, sepsis, brännskador, postoperativa komplikationer, akuta nefrit, intoxikation m.m.). Vätskebalansen förutsatte noggrann uppföljning och behandling; kirurg- och narkosläkarkonsultation var ofta nödvändigt. På grund av det stora behovet anskaffades snabbt en egen respirator, liksom också en sängvåg. Avdelningen fick inom kort karaktären av en inten-

sivvårdsavdelning. Officiellt öppnades njuravdelningen 1.9.1961.

I Åbo utfördes den första dialysen 20.12.1961 under ledning av professor Antero Kasanen (Figur 5) [14]. Dialysapparaten var av typ Kolff-Travenol och patienten en 35-åring med svår posttraumatisk njurskada. Dialysen var framgångsrik. Någon egen personal hade

dialysenheten inte till en början, och såväl läkare som sköterskor skötte (de fåtaliga) dialyserna vid sidan av sitt egentliga arbete. Som kirurg fungerade Lassi Antila. En egentlig njuravdelning fick Åbo Universitetscentralsjukhus först 1968.

År 1962 beslöts att en dialysavdelning skulle grundas i Uleåborg. Med.o.kir.dr



FIGUR 5. Antero Kasanen var biträdande professor i invärtes medicin vid Åbo Universitet från 1965. Han bedrev aktiv forskning i njursjukdomar och utförde den första dialysen i Åbo 20.12.1961. Här ses han tillsammans med sjuksköterskan Hilikka Koponen, senare Arstila, vid en av de första dialysapparaterna på njuravdelningen i Åbo.



FIGUR 6. Njuravdelningen vid IV Medicinska kliniken, Unionsgatan 38, Helsingfors. Målning av "Tacksam patient". Maj 1973.

Erkki Haapanen fick sin skolning i Edinburgh, Skottland, och började därefter utveckla dialysverksamheten [15]. Den första dialysen utfördes 3.3.1964 med en Kolff-Travenolnjure. Ett par år senare blev *Jukka Järvi* ansvarig dialysläkare vid Uleåborgs universitetscentralsjukhus. *Kaisa Huttunen* knöts till dialysverksamheten som specialläkare i nefrologi 1976.

Behovet av dialysvård i Finland vid denna tid, när bara akuta fall behandlades, uppskattades till mellan 100 och 200, högst 500 behandlingar per år. År 1979, då främst kronikerpatienter fick vård, gjordes i hela landet 26 620 dialyser. Det kan nämnas, att i slutet av 1990-talet utfördes betydligt över 100 000 hemodialyser per år i Finland.

APPARATUR

Dialysapparaterna förändrades och förändrades avsevärt under 1960- och -70-talen. Åbo-dialysen i december 1961 utfördes som nämnt med en engångsnjure av modell Kolff-Travenol, och Maria sjukhus fick en liknande dialysator våren 1962. Amerikanerna Skeggs och Leonards hade redan på 1950-talet experimenterat med en s.k. plattdialys-

apparat, d.v.s. dialysen skedde mellan cellofanskivor, placerade tätt på varandra i en stor sandwichliknande apparat uppbyggd av plastplattor. En dialysator av denna typ konstruerades av norrmannen Fredrik Kiil i slutet av 1950-talet, och denna apparat i olika modifikationer blev den mest använda under hela 1960-talet och början av 1970-talet. Fördelen med denna var att blodvolymen var så liten att den inte behövde fyllas med blod utan spolades igenom med koksalt. Den krävde inte heller nödvändigtvis blodpump. Som membran användes i allt högre grad Cuprophane i stället för vanlig cellofan. En rysk njure, byggd enligt liknande princip, prövades också i ett par månaders tid 1965, men den visade sig inte vara bra.

Småningom utvecklades engångsnjurar enligt Kiilprincipen. Främst användes apparater av märket Dasco, Rhone-Poulenc, Cobe, Redy och Nycotron, senare allt mer de svenska Gambro-njurarerna, som fr.o.m. 1970-talet helt dominerade marknaden. Även njurar byggda enligt kapillärprincipen introducerades. Med tiden blev dialysatorerna allt mindre med bibehållen effektivitet, och doseringen av dialysvätska, blod-

pump m.m. sköttes automatiskt av monitorer.

KRONIKERDIALYS

Som nämnt behandlades endast akut insjuknade patienter i början av 1960-talet med dialys. En förutsättning för kronikerdialys var kontinuerlig tillgång till blodkärlen. År 1960 konstruerade Scribner och Quinton den yttre arteriovenösa blodshunt, 1962 skapade Cimino och Brescia den subkutana blodkärlsfistel. Shunten och fisteln gjorde det möjligt att genomföra upprepade, i själva verket ofta hundratals dialysbehandlingar på samma patient via ett och samma tillträde till blodbanan. Nu stod det fritt att börja behandla kroniker med hemodialys, även om många i början ställde sig skeptiska till denna behandlingsform på lång sikt. Framtiden skulle emellertid visa att det gick att genomföra t.o.m. mycket långvarig behandling, och metoden började tillämpas i hela världen med snart sagt lavinartad hastighet. En orsak var även att den snabbt ökande njurtransplantationsverksamheten förutsatte dialysbehandling såväl före som ibland även en kortare eller längre tid efter operationen.

Den första planerade dialysen på en patient med kronisk njursvikt i Finland gjordes på Maria sjukhus 13.3.1964. Patienten fick därefter kontinuerligt dialysbehandling två till tre gånger i veckan. Under de följande åren tillkom flera nya dialyscentra i samband med centralsjukhusen. Hösten 1966 flyttade IV Medicinska kliniken inklusive njuravdelning från Maria sjukhus till Unionsgatans klinikutrymmen och knöts till Helsingfors universitetscentralsjukhus (Figur 6). Där kunde dialysverksamheten fortsätta i betydligt mer utvidgad form. Till avdelningsöverläkare i nefrologi utnämndes Börje Kuhlback och till specialläkare Amos Pasterneck. Han efterträddes 1973 av *Boris Kock*. Till andre specialläkare utsågs 1979 *Martin von Bonsdorff*. Avdelningen hade även en operationssal samt tillgång till egen kirurg för smärre kirurgi. På slutet av 1960-talet och under 1970-talet sköttes denna viktiga post av *Wilfrid Brotherus*, *Magnus Westerlund*, *Erkki Hansson* och senare *Björn Eklund*. Under de följande åren utvecklade Eklund förtjänstfullt tekniken vid Cimino-Brescias subkutana fistelmetod, och småningom blev han

TABELL 1. Hemodialysbehandling i Finland

1961	Helsingfors, Åbo
1964	Uleåborg
1967	Tammerfors
1968	Nyslott, Vasa
1969	Kajana
1970	Kuopio
1971	Joensuu, Gamlakarleby, Kotka, Lahtis
1973	Jyväskylä, S:t Michel
1974	Björneborg, Villmanstrand
1975	Seinäjäki
1977	Rovaniemi
1980	Mariehamn

en mästare på området. Avdelnings-sköterska blev Else Månsson, som tio år senare efterträddes av *Kirsti Tervaportti*.

Dialysenheten på Maria sjukhus fortsatte under ledning av *Greta Wirkberg* som kronikerdialysstation för Helsingfors stad. Följande år inleddes dialysbehandling vid Mejlans sjukhus intensivvårdsavdelning under ledning av *Erkki Haapanen*. Det beslöts att IV klinikens njuravdelning skulle sköta kronikerdialyserna medan Mejlans sjukhus huvudsakligen tog hand om dialyserna för akutfall. Där användes vid behov förutom hemodialys även peritonealdialys, hemoperfusion och hemofiltration. I Tammerfors påbörjades dialysverksamheten 1967 under *Martti Virantas* ledning. Även peritonealdialyser gjordes där i rätt stor utsträckning.

Under de första åren av kronikerdialys var läget katastrofalt eftersom resurserna vida understeg behovet. Till exempel år 1966 kunde bara drygt tjugo patienter tas till behandling, medan närmare 200 patienter i hela landet årligen beräknades vara i behov av dialys. På IV Medicinska kliniken gjordes urvalet av en grupp läkare och en sköterska, och gruppen stod ofta inför en mycket svår uppgift. När man måste besluta vem av alla de behövande som kunde få vård, var man tvungen att ta hänsyn till bl.a. sociala faktorer. Patienter med familj samt medelålders och unga personer över (12)–15 år sattes i främsta rummet. Den övre åldersgränsen var 50 år. Även yrket kunde spela en viss roll. Ibland var man tvungen att anlägga geografiska aspekter, eftersom det fanns endast tre dialysenheter i landet (Helsingfors,

Åbo, Uleåborg). Ett alltför långt avstånd till dessa kunde utesluta dialysbehandling. Under perioden 1.1.–30.6.1967 behandlade klinikgruppen vid Unionsgatan hela 29 "kronikeransökningar". Av dessa kunde 14 godkännas (1 patient dog inom ett år), men 15 kunde inte ges dialys (12 dog inom ett år).

År 1968 framlades ett förslag av Pasternack och Kuhlback om den framtida utbyggnaden av dialysverksamheten [16]. Planen gick ut på att man småningom skulle få en dialysenhet vid varje centralsjukhus och en njuravdelning vid varje universitetscentralsjukhus. Beslutsfattarna och många kollega ansåg då förslaget vara utopiskt och för dyrt att realisera, men framtiden skulle visa att så inte var fallet. Dialysverksamhet påbörjades i Nyslott och Vasa 1968, i Kajana 1969, i Kuopio 1970, i Joensuu (sköterskeledd hemdialys), i Gamlakarleby, Kotka och i Lahtis (dialysstation) 1971 (Tabell 1). På Barnkliniken i Helsingfors fick en patient med kongenital nefros framgångsrikt dialysbehandling under 7–8 månaders tid 1970–71. Inom ytterligare några år tillkom dialysenheter på flera orter, och så småningom fanns det en enhet vid varje centralsjukhus. Antalet dialysbehandlingar ökade från 2361 år 1967 till 26620 år 1979 (Tabell 2).

Förutom dessa sjukhusdialyser utvidgades verksamheten även på annat sätt. En sköterskeledd hemodialys i ett privathem i Helsingfors startades 1968. Apparaten var av märket Dasco, och patienten måste själv stå för största delen av kostnaderna. Ansvarig sköterska var *Eila Lehikoinen*. Verksamheten fortsatte till år 1971, och under denna tid kunde även ett par andra patienter få dialys i hemmet. Även i en lägenhet vid Mechelingatan förekom en kort tid en liknande hemdialysverksamhet. Småningom hade samhället börjat stå för en stor del av kostnaderna även för dessa mer eller mindre privata behandlingar.

Den kanske mest anmärkningsvärda händelsen i detta sammanhang var att doktor *Simo Hiekkaranta* och hans hustru på eget initiativ grundade en dialysstation i Lahtis 1971. Denna verkade synnerligen aktivt och förtjänstfullt till dess sjukhusdialys påbörjades i staden fem år senare med *Antero Helanterä* som ansvarig läkare fr.o.m. 1977. På dialysstationen hann sammanlagt 3454 behandlingar ges 1971–76.

TABELL 2. Antalet hemodialyser i Finland 1961–1979

1961	34
1963	145
1965	461
1967	2 361
1969	6 094
1971	9 983
1973	13 429
1975	14 495
1977	19 414
1979	26 620

År 1972 begynte dialysverksamheten på den nya öppenvårdsstationen vid Snellmansgatan i Helsingfors. Vårdansvaret låg på IV Medicinska kliniken, men stationen hade egen personal. Helsingfors Njursjukdomsförening hade tagit initiativet, och Helsingfors universitetscentralsjukhus betalade vårdkostnaderna. Ansvariga läkare var turvis *Harry Borgmästars*, *Reino Paldanius*, *Erkki Lampainen*, *Eero Tiula*, *Tuomo Vänttinen* och *Marja Wallenius*. Ansvarig sköterska var först *Eila Lehikoinen* och därefter *Monica Raitinen*. Dialysstationen flyttades sedermera till IV Medicinska klinikens utrymmen.

I Hangö dialyserades en patient på hälsocentralen i slutet av 1970-talet. Åren 1977–79 verkade under överinseende av Tammerfors centralsjukhus en satellitdialysstation vid Virdois hälsocentral. År 1979 påbörjades i Lovisa den första egentliga hemdialysen i vårt land, varvid patienten själv skötte tekniken från början till slut utan utomstående sakkunnig hjälp. Hemodialys i form av hemdialys fick aldrig i Finland samma omfattning som i Sverige och det övriga Europa, och år 1979 kom den moderna peritonealdialysen (CAPD) till vårt land. Efter detta verkade hemdialysen inte längre så attraktiv.

På 1970-talet började det på flera dialyscentra uppkomma tecken på t.o.m. svår encefalit hos dialyspatienter. Symtomen var bl.a. mer eller mindre grava talsvårigheter och tecken på demens. Småningom klarnade det att skadan berodde på hög aluminiumhalt i dialysvätskan och därmed kumulativa halter av ämnet i hjärnvävnaden. Genom tekniska förbättringar kunde denna olägenhet avhjälpas, och aluminiumorsakad



FIGUR 7. Professor Björn Lindström, urolog och kärlkirurg, utförde den första njurtransplantationen i Finland 18.12.1964 på Maria sjukhus i Helsingfors.

demens förekom därefter inte längre. I Tammerfors började pyrogenreaktioner förekomma i samband med att dialysvätskan, som ursprungligen härstammade från Näsijärvi, en vår blev brunfärgad och humusrik. Tillståndet hotade att bli katastrofalt, men även här kunde faran avhjälpas med tekniska arrangemang [14].

PERITONEALDIALYS

På 1920-talet började man i begränsad omfattning använda människans bukhinna vid dialysvård, så kallad peritonealdialys. Redan i början av seklet hade man observerat att om man genom en kateter för in vätska i bukhålan, renas blodet genom bukhinnan på några timmar. Vätskan tappas ut, och åtgärden kan upprepas. Man gör alltså tvärtom mot proceduren vid hemodialys, vid vilken blodet leds till en apparat utanför kroppen och dialyseras där.

De första peritonealdialyserna i Finland gjordes av Börje Kuhlback och Olli Kauste på en barnpatient som akut tagits in på grund av anuri i maj 1956 på Barnkliniken i Helsingfors med lyckat resultat. I december samma år utförde Kuhlback och Peter Wahlberg på IV Medicinska kliniken, Maria sjukhus, ytterligare en lyckad peritonealdialys, nu på en vuxen patient [17]. Metoden var i

bruk de närmaste årtiondena vid många centralsjukhus i landet i begränsad omfattning, både vid behandling av akuta och kroniska njurfall.

I slutet av 1970-talet utvecklade amerikanerna Popovich, Nolph och Oreopoulos den kontinuerliga, ambulatoriska peritonealdialysen (CAPD). Med hjälp av den kunde en kroniskt sjuk njurpatient sköta sig själv även hemma, arbeta, resa, osv. År 1979 påbörjades CAPD-behandling i Finland i Kuopio under ledning av Erkki Lampainen, och efter detta spred sig metoden snabbt till alla dialyscentra. I ett slag kunde man också, som nämnt, åtminstone tillfälligt skrinlägga planerna på att utvidga den hittills ytterst begränsade hemodialysverksamheten i hemmen.

NJURTRANSPLANTATION

Det egentliga genombrottet i njurtransplantationsverksamheten skedde i början av 1960-talet, då ca hälften av operationerna började lyckas. Redan i början av seklet hade Alexis Carrel påvisat att organtransplantation tekniskt är helt möjligt. På 1950-talet gjordes transplantationsförsök med njurar i mindre skala i Frankrike och USA, främst mellan identiska tvillingar. Dessa operationer lyckades i allmänhet väl, men efter transplantation mellan icke identiska individer skedde ohjälpligt en mer eller mindre svår rejektion. Sedan kortison och azatioprin i decennieskiftet 1959–60 hade blivit tillgängliga blev resultaten bättre. I början av 1960-talet gjordes den första lyckade transplantationen av njure från en avliden person (nekronjüre). I Norge utfördes några förtidiga transplantationsförsök i slutet av 1950-talet utan några större immunologiska förutsättningar att lyckas. Den egentliga njurtransplantationsverksamheten i Norden begynte 1964.

På IV Medicinska kliniken hade vi kommit till insikt om att kroniskerdialys på lång sikt var helt ogenomförbart om det inte kombinerades med njurtransplantation. Samtidigt hade dr Björn Lindström (Figur 7), som var kirurg på Maria sjukhus och redan var väl förtrogen med urologi och kärlkirurgi, efter ytterligare ett par kongressbesök i Europa och USA kommit till att tiden var mogen för transplantationskirurgi, i synnerhet som resultaten märkbart hade förbättrats. Han betonade även att

en förutsättning var en fungerande njuravdelning med dialys.

Den första njurtransplantation gjordes på Maria sjukhus 18.12.1964. Patienten var en 31 år gammal man, som hade kronisk nefrit och som behandlats med dialys några veckor. Hans mor hade meddelat att hon önskade ge sonen sin ena njure. Kompatibiliteten baserade sig enbart på blodgruppsbestämning, några övriga immunologiska tester fanns ännu inte att tillgå.

Björn Lindström utförde operationen, medverkande kirurger var urologerna Olof Alfthan och Jan Rusk, vilka avlägsnade njuren från donatorn och assisterade. Som nefrologer deltog Börje Kuhlback och Amos Pasternack, vilka skötte perfusionen av njuren, dvs. tömde den på donators blod. Narkosläkare var Risto Collan och -sköterska Ritva Roiha, operationssköterska var Eva-Stiina Pöyhtäri. Även professor Tuovinen var tidvis närvarande. Operationen lyckades tekniskt till full belåtenhet, och i början utsöndrade njuren t.o.m. små mängder urin. Den upphörde dock snart att fungera, och patienten måste ånyo dialyseras. Efter ett par veckor tillstötte en svår rejektion, transplantatet nekrotiserades helt och patienten avled.

En andra transplantation följande år misslyckades även på grund av svår rejektion, medan den tredje, som utfördes våren 1966 och där donatorn var fadern, lyckades fullständigt; patienten levde ännu 20 år därefter. Från och med 1967, då tolv transplantationer utfördes, gjordes alla operationer på Kirurgiska sjukhuset under Björn Lindströms ledning, oftast med Olof Lindfors som assistent, och resultaten blev småningom allt bättre. Senare deltog även Theodor Scheinin, Juhani Ahonen och Krister Höckerstedt i transplantationsverksamheten.

I början utfördes enbart själva transplantationen på Kirurgiska sjukhuset, medan såväl för- som efterbehandlingen av patienten skedde på IV Medicinska kliniken njuravdelning. Postoperativ dialysbehandling blev möjlig på Kirurgen 1975.

År 1967 började Anja Tiilikainen utföra vävnadstypningar vid Finlands Röda Kors Blodtjänst. Hon efterträddes senare av Saija Koskimies. Denna verksamhet var givetvis av avgörande betydelse för framgångsrik transplantationskirurgi.



FIGUR 8. Amos Pasternack var assistent- och specialläkare på njuravdelningen vid IV Medicinska kliniken. År 1976 utnämndes han till professor i inre medicin vid Tammerfors universitet.

Transplantationslaboratoriet grundades 1976. Verksamheten förlades till Mejlans teoretiska institutioner vid Haartmansgatan i Helsingfors. Till chef utnämndes *Pekka Häyry*, och administrativt lydde laboratoriet under Kirurgiska sjukhuset [18].

Den första transplantationen med nekronjurer gjordes på Mejlans sjukhus i Helsingfors i januari 1968 av kirurgerna *Olof Alfthan* och *Martti Turunen*. Några veckor senare utfördes en nekronjurtransplantation av Björn Lindström på Kirurgiska sjukhuset, till vilket hela verksamheten därefter koncentrerades [19]. Samma år införde Amos Pasternack (Figur 8) finnålsbiopsimetoden vid transplantation, något som blev synnerligen viktigt vid rejektionsdiagnostiken [20]. Häyry och *Eva von Willebrand* utvecklade metoden ytterligare på 1970-talet, och den blev sedermera internationellt känd och erkänd samt togs i bruk på de flesta transplantationscentra.

HJÄRNDÖD

Liksom shunt eller fistel var en förutsättning för kronikerdialys och dialys å sin sida var nödvändig för transplantationsverksamhet, var godkännande av hjärndöd en förutsättning för framgångsrik nekronjurtransplantation. På intensivvårdsav-

delningen vid Tölö sjukhus i Helsingfors blev hjärndöda patienter allt oftare ligande i respirator till förfång för hjärnskadade patienter som kunde räddas till livet. Professorn i neurokirurgi *Gunnar af Björkesten* tog kontakt med Medicinalstyrelsen för att försöka få en ändring i hjärtdödsbegreppet till hjärndöd.

Samtidigt satt en kommitté bestående av ordföranden *Harri Nevanlinna* och medlemmarna Björn Lindström, Amos Pasternack, Börje Kuhlback, Anja Tiilikainen, *Lassi Antila* och *Sakari Härö* med uppdrag att aktivera nekronjurtransplantationerna, bl.a. att få sjukhusen att i högre grad ta till vara organ från avlidna. Kommittén gavs 1970 officiellt status av Medicinalstyrelsen, vars chef prof. *Leo Noro* var positivt inställd och redo att för sin del föreslå godkännande av hjärndödsbegreppet. Efter att Björn Lindström kontaktat ett antal kirurger i chefsställning och hört deras övervägande positiva inställning till frågan, kunde kommittén 1970 till Medicinalstyrelsen lägga fram ett förslag till kriterier för hjärndöd och dess godkännande.

I augusti anlände med posten Medicinalstyrelsens cirkulär n:o 1492, daterat 2.8.1970 gällande avskiljande av vävnader på avliden person. Noggranna kriterier för hjärndöd fastställdes. De viktigaste var i korthet följande: En destruktiv process har skett i hjärnan med resultatet att a) pupillerna är vida och inte reagerar för ljus, b) spontanandningen har upphört och återkommer inte trots respiratorvård samt c) inga reaktioner kan framprovoceras från hjärn- nervernas område. Som kriterium för dödsförklaring nämndes dock överraskande att "... definitivt upphörd hjärn- och hjärtverksamhet ..." är nödvändig. Min bestörtning blev stor och jag insåg att någonting hade gått fel. Eller var det "bara" ett tryckfel? Efter att ha kontaktat Amos Pasternack beslöt vi att på följande kommittémöte ta upp frågan. Alla kommittémedlemmar var överens om att saken snabbt borde ytterligare utredas och att texten enklast kunde rättas till om man bytte ut ordet "och" till "eller". Kommittén, vars uppdrag nu fått officiell karaktär, arbetade därför vidare och ett betänkande gavs till Medicinalstyrelsen i februari 1971.

Den 24.3.1971 sände Medicinalstyrelsen ut ett nytt cirkulär (n:o 1508). I detta löd texten "... definitivt upphävd hjärn- eller hjärtverksamhet" Dess-

TABELL 3. Milstolpar inom aktiv uremibehandling i Finland

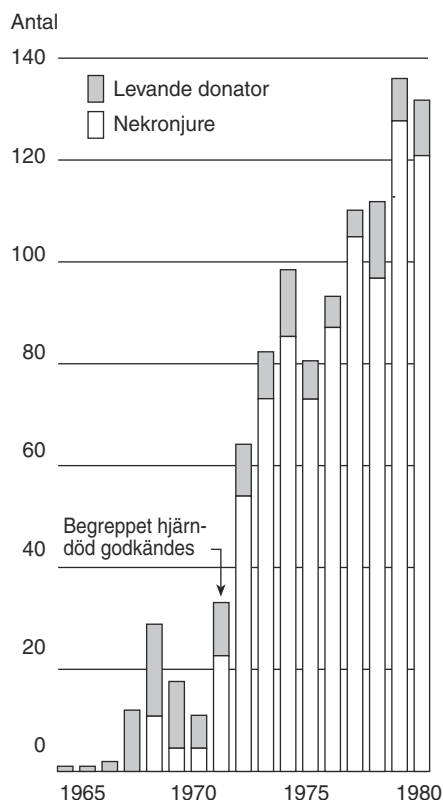
Hemodialys (akut)	1961
Hemodialys(kronisk)	1964
-Hemodialys (sköterskeledd)	1968
-Dialysstation (Lahtis)	1971
-Dialysstation (Helsingfors)	1972
-Hälsocentralstation (Hangö)	1978
-Hemodialys (egenvård, Lovisa)	1979
Peritonealdialys	1956
-CAPD (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis)	1979
Njurtransplantation (levande donator)	1964
Njurtransplantation (nekro)	1968
-Diabetespatienter	1973
-Amyloidospatienter	1973
Hjärndödsbegreppet godkänt	1971

utom hade i cirkuläret tillkommit en viktig mening: "... Avstannad hjärtverksamhet utgör som sådan inte tecken på död ...". Det föregående cirkuläret upphävdes. Nu hade hjärndödsbegreppet definitivt blivit klarlagt och godkänt; det blev härmed trots dröjsmålet världens första och klarast accepterade definition på hjärndöd (Tabell 3).

En bidragande orsak var att vi i Finland tack vare professor af Björkesten från början utgick från att godkännandet av hjärndöd främst var nödvändigt för att befria hjärndöda personer från onödig sjukhus- och respiratorvård. Förutom att vårdpersonal frigjordes var en positiv biffekt att man samtidigt fick tillgång till flera organ i gott skick att användas för att hjälpa otaliga svårt sjuka människor. I Sverige var man länge inne på fel väg då man t.o.m. ibland på läkarhåll samt i Medicinalstyrelsen påstod att det faktum att kirurgerna behöver ett slående hjärta för vissa operationer (transplantationer) inte räcker till för att ändra dödsbegreppet. - Det är ju dock icke kirurgen som är beroende av dessa förutsättningar utan den svårt sjuka patienten, som behöver organet för att få bli vid liv.

UPPSVING OCH SMÄRRE MENINGSSKILJAKTIGHETER

Godkännandet av hjärndöd betydde ett stort uppsving för transplantation med nekronjurer. År 1970 gjordes 11 transplantationer, och 1974 hade deras antal stigit till 98. Under perioden 1960-80 gjordes



FIGUR 9. Njurtransplantationerna i Finland 1964–1980.

över ettusen transplantationer (Figur 9), småningom övervägande med nekronjuror. År 1976 gjordes i Finland per miljon invånare fler transplantationer än i något annat land i Europa. Ett tiotal operationer gjordes även på barn i åldern 5–14, medan mindre barn och nyfödda kom med i transplantationsverksamheten först senare, och då på Barnkliniken i Helsingfors. I början av verksamheten var den förhållandevis indikationen för transplantation glomerulonefrit. Senare blev diabetisk nefropati allt vanligare. År 1973, då diabetespatienterna togs med, utgjorde de en procent av de transplanterade, år 1980 17 procent [21], och senare kom antalet ytterligare att stiga. Resultatet av operationerna var relativt gott, men det förbättrades ytterligare avsevärt sedan behandling med cyklosporin infördes i vårt land omkring 1980, främst på initiativ av Juhani Ahonen och Pekka Häyry [22].

Under årens lopp förekom ett par meningsskiljaktigheter mellan nefrologer och kirurger [18]. År 1976 fastställde statsrådet att ett andra transplantationscenter skulle grundas i Uleåborg. Planen

hade gjorts upp av IV Medicinska klinikkens njuravdelning i samråd med Njursjukdomsförbundet, och den stöddes förutom av nefrologerna även av social- och hälsovårdsministern. Tanken var att avstånden i Finland är långa och att det med tiden dessutom kunde uppstå kapacitetsbrist. Kirurgerna var av en annan åsikt och ansåg att det var viktigt att koncentrera hela verksamheten, utvecklingsarbetet m.m. till Helsingfors [23]. I Uleåborg gjordes sedermera (år 1982) fyra njurtransplantationer, men därefter upphörde operationerna. Med tanke på hur väl verksamheten trots kraftigt ökande volym fungerade fram till 1980 och även därefter på Kirurgiska sjukhuset i Helsingfors, bör man väl anse att denna koncentration var en bra lösning.

I samband med diskussionen om ett andra center i Uleåborg förekom i slutet av 1970-talet och början av 1980-talet uttalanden från kirurgernas sida att transplantationsbehovet hade bedömts alldeles för högt, och att det verkliga behovet knappast skulle överstiga 160 operationer per år. Från nefrologihåll kunde vi dock hänvisa till en mängd fakta, samlade från olika håll under 1960- och 1970-talet, att antalet per miljon invånare de facto var 40–50 per år, d.v.s. i vårt land minst 200 totalt [24]. Redan 1980 var denna siffra helt riktig och reell, och senare skulle det visa sig att antalet var helt med sanningen överensstämmande eller t.o.m. i underkant.

SCANDIATRANSPLANT

För att kunna erhålla ett större antal nekronjurdonatorer och därmed få den immunologiskt lämpligaste njuren till varje patient på väntelistan, behövdes ett större upptagningsområde. Initiativet till ett skandinaviskt samarbetsorgan togs av den norska medicinalstyrelsens chef. Det första gemensamma mötet kring organtransplantationer hölls i Århus 1967. Scandiatransplant grundades officiellt 1969, och Finland var aktivt med fr.o.m. 1971 med tre medlemmar utsedda av medicinalstyrelsen [25]. Verksamheten koncentrerades till Århus som utvecklade immunologin, koordinerade alla väntelistor osv. Kommittén höll möten turvis i de nordiska länderna minst två gånger om året och kom med flera betänkanden om organiseringen av verksamheten.

Den första utländska njuren kom till Finland från Danmark med flyg redan

1970, innan det egentliga samarbetet officiellt hade börjat. År 1974 fanns det redan 600 patienter i registret i Århus. Intill detta år hade 118 njurar mottagits till Finland, främst från Norden, men många även från andra länder i Europa. Finland hade exporterat 61 njurar, även dessa främst till Norden men också till andra europeiska länder. En njure sändes ända till Minneapolis i USA. En läkare medföljde på den äventyrliga resan med njurperfusion, flygplansbyte m.m., men allt förlöpte planenligt med lyckat resultat. Under hela 1970-talet var utbytestrafiken synnerligen livlig inom Scandiatransplant. Vissa år var i medeltal nästan varje vardag en njure på väg från ett nordiskt land till ett annat. Mot slutet av 70-talet avmattades denna verksamhet på grund av säkrare immunologi, effektivare rejektionsmediciner (cyklosporin) m.m.

DIAGNOSTIK OCH KONSERVATIV TERAPI

Redan på 1950-talet var den nefrologiska diagnostiken långt utvecklad. Njuren som organ erbjöd läkaren många fördelar. Förutom de exakta blodproven (kreatinin, urea etc.) hade man tillgång till urinen, och genom kombination av dessa kunde man via clearancemetoden bedöma njurfunktionen förvånande exakt, om man så ville t.o.m. i procent. Radiologin på området var tidigt väl utvecklad, och med njurbiopsin fick man exakt kunskap om arten av parenkymatos njurskada. De flesta övriga inre organ var inte tillgängliga på samma sätt.

Så småningom tillkom även tillförlitliga testremisor för urinundersökningar samt prov på tubulusfunktionen (β_2 -mikroglobulin, lysozym, aminosyror, tubulär proteinuri). Den förbättrade immundiagnostiken betjänade främst, förutom transplantationerna, utredningen av glomerulonefriterna. Radiologiskt tillkom värdefulla undersökningsmetoder, bl.a. isotopnephrografi och -scanning, ultraljud och datortomografi.

Fram till 1960- och -70-talen bestod den konservativa behandlingen som nämnt främst av palliativa mediciner och ineffektiva dieter. På 1970-talet skedde en markant förbättring i kostterapi vid avancerad uremi, främst genom införandet av den kaloririka proteinreducerade kosten kombinerad med essentiella aminosyror. Italienarna Giordano

och Giovannetti var pionjärer på området; svenskarna med Härje Bucht och Jonas Bergström i spetsen utvecklade behandlingen till fulländning i synnerhet beträffande aminosyror. Otaliga uremipatienter har fått sin dialysbehandling uppskjuten med flera månader och dessutom mått påfallande mycket bättre tack vare denna behandling.

Många nya synpunkter framkom också på hyperfosfatemi, hyperparatyroidism och hypokalcemi samt behandling med aktivt D-vitamin. Effektiva antihypertensiva medel, främst diuretika, betablockerande ämnen, kalciumantagonister och ACE-hämmare, utvecklades och trängde undan ineffektiva behandlingsmetoder. Anemi rådde man ännu inte på, trots att det redan var utrett att njurarnas minskade produktion av erythropoetin var den främsta orsaken. Först på 1980-talet fick man tillgång till rekombinant humant erythropoetin. Magsår som var så vanligt och ofta t.o.m. fatalt efter transplantation kunde nu med framgång behandlas med cimetidin, och blödande magsår blev så småningom en sällsynthet.

FORSKNING OCH ANDRA AKTIVITETER

De ökande dialyserna och transplantationerna samt verksamheten med anknytning till dessa tog småningom njurläkarnas tid i anspråk i så hög grad att det i viss mån invercade begränsande på forskningsmöjligheterna. Dock förekom kliniskt inriktade nefrologiska forskningsprojekt i rätt stor omfattning, speciellt på IV Medicinska kliniken. Åren 1970–1980 publicerades i medeltal ca tjugo vetenskapliga artiklar per år, och under samma period lades sex doktorsavhandlingar fram från nefrologins område. Forskning bedrevs speciellt av dialysbehandling och transplantation, men även andra nefrologiska frågor var föremål för intresse. Här följer några axplock ur publikationsämnen.

Kreatininets variationer i olika åldersgrupper [26] och vid även icke-primärt renala sjukdomstillstånd intresserade ständigt. Vid t.ex. poliomyelit påvisades extremt låga värden, och hos en poliopatient kunde kreatinin inte överhuvudtaget påvisas i blodet [27]. Diurnala variationer i kreatin- och kreatininhalten i serum och urin observerades hos friska personer, liksom även inverkan

av vanlig föda på fluktuationer i dessa värden [28]. Njurförändringarna vid bl.a. amyloidos, diabetes och sarkoidos [29, 30] beskrevs, liksom även njurarnas patologiska anatomi vid kollagensjukdomar [31]. Svåra toxiska njurskador, speciellt vid förgiftning med spindelskivling [32] och etylenglykol, vilka fordrade aktiv terapi, var viktiga forskningsobjekt.

Patologin vid epidemisk nefropati klarlades med njurbiopsier [33]. Det visade sig vara fråga om grav hemorragisk interstitiell nefrit, och njurfyndet påminde mycket om det vid asiatisk hemorragisk nefroso-nefrit och epidemisk hemorragisk feber. Senare skrev *Juhani Lähdevirta* en diger avhandling om sjukdomen [34]. Amos Pasternack och *Urban Furuholm* visade att leukocyter, sedan immunisering mot dem ägt rum, agglutinerades i dialysatorns filter [35], en iakttagelse som kom att ha viktiga praktiska konsekvenser. Den intressanta kombinationen hypertensiv angiopati vid familjär kloridarré påvisades vid undersökningar i samarbete med Barnkliniken [36].

På 1970-talet väckte *Frej Fyhrquist* intresset för renin-angiotensinsystemet [37], på vilket område han gjorde betydande insatser. *Carola Grönhagen-Riska* fortsatte senare på samma område med studier i renovaskulär hypertension, ACE m.m. Resultaten av njurtransplantationerna samt indikationerna beskrevs 1970 och 1983 [21, 38, 39]. Även psykologiska problem i samband med donation av njure var föremål för studier [40]. År 1980 skrevs två avhandlingar med nefrologiska anknytningar. *Bo Skrifvars* ämne var guldnefropati vid reumatoid artrit [41] och *Leif G. Tallgrens* gällde inorganiska sulfater vid bl.a. njursvikt [42].

Det stöd som IV klinikens njuravdelning kontinuerligt fick av njurpatologerna *Per Fortelius*, *Gustav Tallqvist* och *Tom Törnroth*, röntgenläkarna *Johan Edgren* och *Leena Laasonen* samt överläkaren på laboratoriet *Elja Pitkänen*, kan aldrig överskattas.

Som lärare i nefrologi på IV medicinska kliniken i Helsingfors fungerade huvudsakligen Börje Kuhlback, docent 1964, och Amos Pasternack, docent 1971. Nefrologin har ingen egen professur, och den utgör ett begränsat specialområde inom invärtes medicinen.

De ansvariga dialysläkarna vid landets centralsjukhus bidrog i hög grad till utvecklandet av en högtstående dia-

lyshehandling i Finland. Till de tidigare nämnda kan ytterligare fogas Reino Paldanius i Kotka, Harry Borgmästars i Gamlakarleby, *Ulla-Maija Henttula* i Joensuu samt senare *Pertti Kunelius* i Björneborg, *Marja Kääriäinen* i Kajana och *Eero Honkanen* (senare *Esko Leijala*) i Seinäjoki.

I Åbo fortsatte Antero Kasanen och Jorma Forsström sina betydelsefulla arbeten om urinvägsinfektioner, trime-toprimbehandling, fenacetinskadorna och renal anemi. De verkade även som lärare i nefrologi vid Åbo universitet. Sedan Amos Pasternack 1976 hade blivit professor i invärtes medicin vid Tammerfors universitet påbörjades där en synnerligen livlig och förtjänstfull nefrologisk forsknings- och publikationsverksamhet. Den långa raden av doktorsavhandlingar inleddes redan i slutet av 1970-talet [43], och ett stort antal värdefulla publikationer såg dagens ljus.

Nordiska Njurdagar hölls för första gången i Köpenhamn 1949, i Helsingfors 1959. Dessa möten, som i princip försiggick vartannat år turvis i de nordiska länderna, utgjorde grunden för det senare så intensiva samarbetet länderna emellan. Den första internationella nefrologkongressen hölls i Evian i Frankrike 1960. De årliga EDTA- (European Dialysis and Transplant Association) mötena började 1964 i Amsterdam. I Helsingfors hölls mötet 1977 med Björn Lindström som president. Finlands nefrologförening grundades 1969. Föreningens första ordförande var Börje Kuhlback 1969–71, Antero Kasanen 1972–73, Amos Pasternack 1974–75, Jorma Forsström 1976–78 och *Martti Viranta* 1979–1980.

Ett starkt stöd hade den nefrologiska verksamheten och de njursjuka redan på 1960-talet i patientorganisationerna, som genom penninginsamlingar och andra frivilliga insatser förtjänstfullt bidrog till att dialysapparater kunde skaffas. Vid decennieskiftet 1960–70 var mera än hälften av dialysapparaterna privata, d.v.s. skaffade med hjälp av donationsmedel. År 1967 grundades Keinomunua-ispotilaat–Dialyspatienter r.f. (från 1972 Helsingfors Njursjukdomsförening och från 1980 Nylands Njursjukdomsförening), och 1970 bildades Njursjukdomsförbundet som takorganisation. Dess tidskrift Munuainen–Njuren började utges 1972 med Amos Pasternack som huvudredaktör. Med hjälp av förbundet och dess lokalorganisationer, år 1980

redan 16 till antalet, gjordes mycket till förmån för patienterna. Nämnas kan utbildnings-, dietupplysnings- och rehabiliteringskurser, publikationsverksamhet, researrangemang för dialyspatienter m.m. Förbundet deltog sedermera också aktivt i den år 1980 grundade europeiska patientorganisationen CEAPIR (Confederatio Europaea Associatorum Patientium Insufficienciae Renum).

Njurstiftelsen, vars uppgift är att insamla medel för utdelande av understöd och stipendier för forskning i njursjukdomar, grundades 1974. Fram till 1980 hade forskningsunderstöd kunnat beviljas ca tjugo forskare eller forskargrupper. Det första njursjukdomsregistret i Finland gjordes upp 1972 på initiativ av Amos Pasternack. Det verkade sedan under hans ledning i många år, i början i samråd med Finlands Röda Kors Blodtjänst, och gav ut årliga rapporter.

Den ekonomiska hjälp som många av landets njurläkare och delvis också -sköterskor på 1960- och -70-talen fick av företag inom njurbranschen i form av ett antal fria kongressresor till Europa samt kurser inom landet (t.ex. "Dialysklubben"), var ovärderlig. Sjukhusen hade på den tiden ytterst små resurser att bekosta dylika viktiga utbildningsresor. Det är med ovilja man senare fått läsa om dessa, illvilligt och med sanningen inte överensstämmande så kallade "mutresor", som läkarna (och patienterna) hade nytta av. Utan dessa resor hade utvecklingen i nefrologi i vårt land varit betydligt mera bristfällig och okritisk samt långsammare.

Från en blygsam början utvecklade sig nefrologin till en intressant, mångsidig och krävande specialitet. Exakta diagnostiska metoder stod småningom till buds, och den aktiva uremivården förbättrades enormt. Eftersom en svår njursjukdom påverkar hela organismen, måste nefrologen ha en mycket gedigen insikt i hela invärtes medicinen. Ett intimt samarbete med patologer, immunologer, kirurger, urologer m.fl. har visat sig vara en absolut förutsättning för framgångsrikt arbete. Fenacetinförbudet, urinvägsinfektionsprofylax och -terapi, förbättrad blodtrycks- och diabetesbehandling, proteinfattig diet med aminosyror m.fl. terapeutiska åtgärder visade sig bära frukt redan i slutet av 1970-talet. År 1962 dog totalt ca. 1500 personer av njursjukdom i Finland, därav ca 900 i åldern 0-70 år. År 1980 hade motsva-

rande antal gått ned till ca 700 resp. ca 260 [44]. Småningom hade även den aktiva vården, d.v.s. dialys och transplantation, börjat inverka med minskad dödlighet som resultat.

TACK

Författaren tackar professor Amos Pasternack för konstruktiv revision av manuskriptet.

PROFESSOR BÖRJE KUHLBÄCK
ROSENGÅRDSVÄGEN 2 C 22
00300 HELSINGFORS

REFERENSER

- Bonsdorff B von. Läkare och läkekonst i Finland under 300 år 1640-1940. Ekenäs: Ekenäs Tryckeri Ab; 1978.
- Runeberg JW. Om den diagnostiska betydelsen af äggvitehalten i patologiska trans- och exsudat. Finska Läkaresällsk Handl 1896; 38: 779-90.
- Tigerstedt R, Bergman PG. Niere und Kreislauf. Skand Arch Physiol 1898; 8: 223-46.
- Hortling H. En epidem i fältfeber (?) i finska Lappland. Nord Med 1946; 30: 1001-4.
- Forssell J. Polycytemi vid hypernefros. Nord Med 1946; 30: 1415-9.
- Forssell J. Nephrogenous polycythaemia. Acta Med Scand 1958; 161: 169-79.
- Bonsdorff E, Jalavisto E. A humoral mechanism in anoxic erythrocytosis. Acta Physiol Scand 1948; 16: 150.
- Nikkilä E, Gräsbeck R. Heparin in lipid nephrosis. Observations on the effects on edema, proteinuria, serum proteins, lipids and lipoproteins. Acta Med Scand 1954; 150: 39-46.
- Eisalo A, Manninen V, Mäkönen M, Kuhlback B. Hypolipidemic action of gemfibrozil in adult nephrotics. Proc Roy Soc Med 1976; 69 (Suppl.2): 47-8.
- Lamberg B-A, Kuhlback B. Effect of chlorothiazide and hydrochlorothiazide on the excretion of calcium in urine. Scand J Clin Lab Invest 1959; 11: 351-7.
- Gräsbeck R, Gordin R, Kantero I, Kuhlback B. Selective vitamin B₁₂ malabsorption and proteinuria in young people. A syndrome. Acta Med Scand 1960; 167: 289-96.
- Kasanen A. Lääkkeet ja munuainen. Duodecim 1967; 83: 939-45.
- Bonsdorff B von. The introduction of active nephrological therapy at the Fourth Department of Medicine, University of Helsinki. Scand J Urol Nephrol 1985; Suppl. 90: 7-8.
- Forström J, red. Dialysitoiminta Suomessa alkuaioista nykypäivään. Åbo: Opublicerat kompendium; 1987.
- Haapanen E, Kuokkanen K, Rytönen R. Akutista uremiasta ja sen hoidosta hemodialyysillä. Suom lääkärilehti 1965; 20: 2632-42.
- Pasternack A, Kuhlback B. Kroonisen uremian hemodialyysihoido - nykytilanne ja tulevaisuus. Suom lääkäril 1968; 23: 2283-92.
- Wahlberg P. IV Medicinska kliniken (1944) 1947-1994. Finska Läkaresällsk Handl 2000; 160 (2): 2-88.
- Huhtamies M, Relander J. Suomen elinsiirtojen historia. Klaukkala: Recallmed; 1997.
- Kuhlback B, Lindström B. Munuaisen siirto. Duodecim 1967; 83: 968-76.
- Pasternack A. Fine-needle aspiration biopsy in human renal homografts. Lancet 1968; 11: 82.
- Kuhlback B, Ahonen J. Munuaisensiirron indikaatiot ja tulokset. Duodecim 1983; 99: 1227-36.
- Häyry P. Syklosporiini, uusi ihmälääke immunosuppressioon? Duodecim 1984; 13: 12-20.
- Lindström B. Munuaisensiirtojen historiasta Suomessa. Munuainen 1995; 24: 14-7.
- Pasternack A, Kasanen A, Sourander L, Kaasalainen E. Den kroniska uremins epidemiologi och bedömning av behandlingsbehovet. Finska Läkaresällsk Handl 1975; 119: 151-62.
- Lindström B. Nordiskt transplantationssamarbete. Nord Med 1970; 83: 532-4.
- Kuhlback B, Eriksson A, Forsius H. Plasma creatinine in different sex and age groups of a healthy isolated island population. Acta Med Scand 1964; Suppl.412: 83-6.
- Kuhlback B, Pasternack A. Serum and urinary creatine and creatinine in paralytic poliomyelitis. Acta Med Scand 1971; 189: 143-4.
- Pasternack A, Kuhlback B. Diurnal variations of serum and urine creatine and creatinine. Scand J Clin Lab Invest 1971; 27: 1-7.
- Selroos O, Kuhlback B. Renal involvement in sarcoidosis. Schweiz Rundschau Med Praxis 1972; 1: 158-63.
- Törnroth T, Falck H, Wafin F, Wegelius O. Renal amyloidosis in rheumatic disease. A clinico-pathological correlation study. In: Glenner GG, Costa PPA, Falcao de Freitas A, editors. Amyloid and Amyloidosis. Amsterdam: Excerpta Medica; 1980.
- Tallqvist G, Pasternack A. Njurarnas patologiska anatomi vid kollagensjukdomar. Nord Med 1968; 79: 833-8.
- Hulmi S, Sippinen P, Forsström J, Vilska J. Seitikkisenen aiheuttama vakava munuaisvaurio. Duodecim 1974; 90: 1044-50.
- Kuhlback B, Fortelius G, Tallgren L. Renal histopathology in a case of nephropathia epidemica Myhrman. A study of successive biopsies. Acta Pathol Microbiol Scand 1964; 60: 323-33.
- Lähdevirta J. Nephropathia epidemica in Finland. A clinical, histological and epidemiological study [Dissertation]. Ann Clin Res 1971; 3 (Suppl. 8).
- Pasternack A, Furuhejm U. Haevy agglutination in leucocytes complicating haemodialysis. Lancet 1964; 11: 1095-6.
- Pasternack A, Perheentupa J. Hypertensive angiopathy in familial chloride diarrhoea. Lancet 1966; 11: 1047-9.
- Fyhrquist F. Radioimmunoassay of plasma angiotensin II in patients with hypertension, in renal transplant recipients, and in anephric patients [Dissertation]. Soc Scient Fenn Comm Biol 1971; 39.
- Kuhlback B, Lindström B, Tiilikainen A, Pasternack A, Wirkberg G, Forsell K. Results of renal transplantation using living donors and histocompatibility testing. Scand J Urol Nephrol 1970; 4: 231-7.
- Pasternack A, Kuhlback B, Koivunen O, Lindström B, Tiilikainen A. Renal allograft rejection in man. Scand J Urol Nephrol 1970; 4: 238-43.
- Hirvas J, Enckell M, Kuhlback B, Pasternack A. Psychological and social problems encountered in active treatment of chronic uraemia. III. Prediction of the living donor's psychological reaction. Acta Med Scand 1980; 208: 285-7.
- Skrifvars B. Gold nephropathy in rheumatoid arthritis [Dissertation]. Helsinki: University of Helsinki; 1980.
- Tallgren LG. Inorganic sulphates in relation to the serum thyroxine level and in renal failure [Dissertation]. Helsinki: University of Helsinki; 1980.
- Helin H. Modified fine-needle aspiration biopsy of the kidney in the study of glomerular pathology [Dissertation]. Tampere: University of Tampere; 1979.
- Varis J, Oksa H, Pasternack A. Mortality from renal diseases in Finland. Scand J Urol Nephrol 1988; 22: 147-53.

Finska Läkaresällskapets årsberättelse för år 2001

Given på Sällskapets årsmöte den 25 januari 2002 av sekreteraren Marianne Gripenberg-Gahmberg.

Finska Läkaresällskapets 166 verksamhetsår har avslutats.

Antalet medlemmar i Sällskapet i slutet av året var 982 av dessa var 11 inhemska hedersledamöter, 917 ordinarie ledamöter, 5 invalda ledamöter, 7 utländska hedersledamöter och 42 utländska kallade ledamöter.

Följande personer har invalts till ledamöter av Sällskapet år 2001:

Tiina Asikainen, Ian Barner-Rasmussen, Kethe Berghäll, Leif Bäck, Maria Danielsson, Maria Enlund, Marit Granér, Tarja Heiskanen, Anna Höckerstedt, Milla Kallio, Sari Kiuru-Enari, Camilla Krogerus, Carl Kyrklund, Katja Lampinen, Marjatta Leirisalo-Repo, Annika Lillas, Jan Lindgren, Kristiina Malmström, Katarina Näs, Pia Pajunen, Miikka Peltomaa, Eeva Pohjakallio, Heidi Rosvall, Mikko Salmela, Carl-Gustav Schulman, Jan Selenius, Agnes Stenius, Dan Sucksdorff, Catarina Svarvar, Lena Thorn, Jussi Tikkanen, Päivi Toivonen, Martina Torppa, Lina Udd, Satu Vehkavaara, Leif Westerén, Juha Vinturi och Tuuja Ylä-Kotola. Dessutom har Hindrik Strandberg kallats till medlem av Sällskapet.

Sällskapets utländska kallade ledamot Philip Sandblom har avlidit under verksamhetsåret. Under år 2001 har 10 av Sällskapets ordinarie medlemmar avlidit: Isabella von Bonsdorff, Wilhelm Ehrnrooth, Kaj-Johan Forsell, Trygve Granroth, Holger Juselius, Markus Niemistö, Erik A. Nyberg, Veikko Seidel (år 2000), Tor-Leif Selbergren och Olof Widholm.

Styrelsen har under år 2001 haft följande sammansättning: Ordförande Carl G. Gahmberg, viceordförande Brita Stenius-Aarniala, sekreterare Marianne Gripenberg-Gahmberg, skatt-

mästare Johan Edgren, ledamöter Paul Grönroos, Johan Lundin, Nina Linder och Tom Pettersson. Styrelsen har sammanträtt 11 gånger.

Pris- och stipendienämnden har arbetat under ordförandeskap av Krister Höckerstedt med Brita Stenius-Aarniala och Karl Åkerman som medlemmar.

Redaktionen för Finska Läkaresällskapets Handlingar har bestått av: Huvudredaktör Per-Henrik Groop, redaktionssekreterare Svante Stenman samt redaktörerna Hans Blomberg, Hans Falck och Johan Lundin.

Revisorer för 2001 års verksamhet är Folke Tegengren, CGR och Kaj Tallroth samt revisorssuppleanter Rabbe Nevalainen, CGR och Björn Eklund.

Sällskapet har i det styrande organet för Läkardagarna 2002 representerats av Tom Pettersson och Brita Stenius-Aarniala och i Vetenskapliga samfundens delegation av Leif Andersson.

Klubbmästarens åligganden har skötts av Johan Lundin.

Bibliotekarie har varit Olof Lindfors, som också fungerat som Sällskapets representant i styrelsen för Centralbiblioteket för hälsovetenskaper.

Programkommittén har bestått av Sällskapets ordförande Carl G. Gahmberg, sekreterare Marianne Gripenberg-Gahmberg, Vineta Fellman, Minna Kylmä, Erik Mandelin, Stephan Salenius samt som styrelsens representant Nina Linder.

Sällskapets kansli har skötts av Gerd Haglund.

Under år 2001 har Sällskapet samlat till 9 möten, varav 4 under våren och 5 på hösten. Mötena har hållits på Ständerhuset, Tandem, odontologernas klubblokal samt Annexet på Johannesbergsvägen 8.

Vid sina interna möten har Sällskapet åhört 14 föredrag. Av föredragshållarna var 10 medlemmar av Sällska-

pet och 4 inbjudna föredragshållare. Mötena har varit välbesökta, antalet åhörare har i medeltal varit 50 personer per möte. Efter mötena har man samlats till gemensamma supéer, varav en tillsammans med Odontologiska Samfundet och en med Medicinarklubben Thorax. Till septembermötet inbjöds kolleger från Vasa Läkarförening.

En uppskattad klubbkväll ordnades i mars i form av en vinprovarkväll. I oktober hölls en välbesökt klassisk musikafton med uppträdanden ur Sällskapets egen krets.

25 personer deltog i vårutflykten till Mariehamn i maj. Programmet som ordnades tillsammans med Ålands läkarförening bestod av föredrag om natur och medicin samt av kultur- och naturupplevelser.

Under året blev renoveringen av Villan färdig. Köket, de nyrenoverade utrymmena i övre våningen och tornet invigdes högtidligen i augusti. Sommarens stora projekt var en grundlig uppsnyggning av trädgården. Planerna på en medicinalväxträdgård framskred och förverkligas sommaren 2002. Bastubyggnaden på Johannesbergsvägen är ännu oätgårdad p.g.a. att processen att få byggnadstillstånd är så långsam.

Styrelsen har under året engagerat sig i bildandet av en svensk medicinsk språkvårdskommitté, i vilken en representant för Sällskapet sitter.

Under året blev ett nytt informationsblad om Sällskapet färdigt. Lay-outen till detta gjordes av Svante Stenman.

Styrelsen beslöt på våren att instifta ett Svante Stenman-pris för att befrämja den svenskspråkiga undervisningen i medicin och medicinsk publicistik i inhemska och nordiska tidskrifter. Reglementet för detta pris, som delas ut vart tredje år stadfästes av det allmänna mötet i april.

Under året har Verksamhetsfonden

understöts genom inköp av 187 gratulations- och kondoleansadresser. Sällskapets sekreterare har understött fonden genom att donera sitt arvode.

Till Sällskapets pris- och stipendienämnd inlämnades 97 ansökningar om forskningsunderstöd. Sällskapets forskningsunderstöd på sammanlagt 4.592.450 mk fördelades på 87 mottagare.

På Sällskapets årsmöte den 26 januari 2001 utdelades Runebergs pris till Ralf Pettersson. Yrjö T. Konttinen tilldelades Otto Wegelius pris och Christer Holmberg och Jorma Keski-Oja tilldelades Leiras-Medicas pris. Styrelsens pris tillföll Stephan Salenius.

Matti Tikkanen fick emot Sällskapets medalj för sina insatser för den svenskspråkiga undervisningen.

Dessutom har Sällskapets styrelse under år 2001 beviljat 12 resestipendier om sammanlagt 47.940 mk ur Anita Frisks fond.

Finska Läkaresällskapets Handlingar har utkommit med 1 nummer under år 2001.

MARIANNE GRIPENBERG-GAHMBERG
SEKRETERARE

Bibliotekariens berättelse för 2001

Avgiven vid Finska Läkaresällskapets årsmöte den 25 januari 2002.

Finska Läkaresällskapets historiska bibliotek har flyttat två gånger under en relativt kort period och har nu, så vitt man kan bedöma, funnit en varaktig fristad för en längre tid. Det har därför synts motiverat med en grundlig genomgång av de värdefulla samlingarna och uppdatering av registret. För denna verksamhet har bibliotekarien haft, och har, en ovärderlig hjälp av en vitter grupp bestående av herrarna Ulf-Göran Ahlfors, Ralph Gräsbeck och Ivar Wallgren. Gruppen har under stor glädje sammanträtt regelbundet. Det intressanta materialet har till den grad fängslat gruppens medlemmar att arbetet gått långsamt men trots det är nu en hel tredjedel av biblioteket genomgått. Damm är ett stort problem och därför har initiativ tagits till anskaffande av glasdörrar för hyllorna.

Biblioteket har haft glädjen att mota taga flera bokdonationer: Akademiker, professor Nils Erik Enkvist har donerat

sin fars, avlidne ledamoten Ole Enqvists kursböcker vilka, som helhet, ger en god bild av den kunskapsvärld, som var en medicine studerandes verklighet för drygt åttio år sedan. I samlingen ingår dessutom några böcker från 1700- och 1800-hundratalet.

Syskonen Ulv, Björn och Lo Tigerstedt har donerat 84 band, som tillhört deras far, avlidne ledamoten Lars Tigerstedt, son till Carl Tigerstedt, sonson till den världsberömda fysiologen Robert Tigerstedt. Vad som gör samlingen speciellt värdefull är bl.a. att den innehåller en lång obruten serie av Sällskapets Handlingar börjande från nummer 1 som länge saknats.

Herr Börje Sundell har donerat ett exemplar av Sällskapets gamla protokoll redigerade av Robert Tigerstedt.

Grankulla den 21 januari 2002

OLOF LINDFORS
BIBLIOTEKARIE

Skattmästarens berättelse för verksamhetsperioden 1.1. -31.12. 2001.

SÄLLSKAPET

Summorna i denna berättelse uppges i FMK och baserar sig på ett preliminärt oreviderat bokslut.

Publikationsverksamhet: År 2001 utkom endast ett nummer av Handlingarna, kostnaden för detta var 54.029 (50.182), att märka är att annosintäkterna för detta ena nummer var endast 9.000,- mot 151.999, för de tre nummer som bokfördes på år 2000.

Övrig verksamhet: Kostnaderna för styrelsen och mötesverksamheten uppgick till 132.405 (104.864). Kostnadsökningen hänför sig till mötestrakteringen som kostade 84.160 mot 57.371 föregående år, detta kan närmast tillskrivas invigningsfesten på Villan samt ökat deltagande i Sällska-

pets möten. Då utgifterna överstigit budgeten med över 100 %, finns här dock skäl till åtstramning i framtiden.

Kostnaderna för kansli och administration uppgick till 290.437 (261.143).

Totalt bokfördes kostnader på kontot övrig verksamhet 422.842 (366.008).

Kostnaderna för Villan och Annexet, främst städning uppgick till 71.152.

Kostnader under verksamhetsperioden var sammanlagt 548.023.

Av denna kostnad har fria fonderna bestridit 242.547, och Janssons fond 75.000, sammanlagt 317.547.

Sällskapets egen medelanskaffning har givit medlemsavgifter 186.775 (188.125), övriga inkomster 3000 samt inkomster från placeringsverksamhet

18.285 (23 118) sammanlagt 208.510.

Det preliminära bokslutet uppvisar således ett underskott på 22.417 FMK.

FASTIGHETS AB
JOHANNESBERG SVÄGEN 8.

Styrelsen för fastighetsbolaget har bestått av Johan Edgren, ordf, samt Anders Albäck och Thorax representant Jan Selenius. Revisor är Folke Tegengren med suppleant från Revisorernas av Ernst & Young. Som disponent verkar fortsättningsvis Fred Packalén från Fredis ab. Bolaget verksamhetsperiod har förändrats så att den nu sträcker sig från 1.7. till 30.6. följande år. Ordinarie bolagsstämma hölls 9.10. 2001. På grund av pågående byggnadsarbeten har det varit svårt att få grepp om fastighetens skötselkostnader. Senaste verksamhetspe-

riod uppvisade ett underskott på 26.559.

Grundreparationen på Villan blev klar under sommaren 2001, kostnaden för detta var under den aktuella perioden 2.482.525. Under hösten sanerades trädgården, arbetet planerades av trädgårdsmästare Sara Stenius och utfördes av Spartum oy. Utgifterna för trädgården uppgick till 718.405.

Totalt har iståndsättandet av Johannesbergsvägen tills dato kostat 14,8 milj. Ännu återstår ombyggnaden av bastubyggnaden till gårdsskärslarbostad, vilket beräknas kosta ca 600.000.

Uthyrningen av Villan och Annexet gav 58.638 respektive 100.750, vilket ger en förhoppning om att hyresverksamheten framdeles skall täcka de löpande kostnaderna.

FONDERNA.

Förvaltningen av de fria fonderna har skötts av Nordea Private Wealth Management under överinseende av ekonomiska rådet som bestått av VH Bo Backström, VH Lars Mattsson, bankens representant EM Carl Johan Björkstén samt Sällskapets representanter Johan Edgren, Carl Gustav Gahmberg och Carl Gustav Wallgren. Rådet har under året sammanträtt 6 gånger.

Portföljens marknadsvärde, fördelning och utveckling framgår ur tabellen.

Portföljens värde har under året minskat med 37,4 milj (15 %). Värde-minskningen har främst drabbat aktierna vars sammanlagda värde minskat med 36,8 milj (21,5 %), till en del på grund av försäljning och omplacering i fondandelar och msk-lån. Värde-minskningen har följt de allmänna trenderna, bl.a. Hex-index sjönk under 2001 med 32,4 %. För innevarande år förväntar man sig en försiktig återhämtning av börsvärdena.

Fondernas avkastning under år 2001 var räntor 806.617 (683.377), dividender 6.784.503 (7.805.802), hyror 259.575 (459.309) sammanlagt 7.850.695 (8.948.498). För innevarande år är avkastningsförväntningarna något sämre.

ROBERT OCH KARIN JANSSONS
FOND.

Fonden har förvalts av Aktia fondförvaltning. Fondens styrelse har bestått

	31.12.00		31.12.01	
<i>Inhemska placeringar</i>				
Aktier	148,20	59,2 %	117,6	55,2 %
Fondandelar	3,40	1,4 %	5,5	2,6 %
MSK lån	10,70	4,3 %	13,7	6,4 %
Fastigheter	20,10	8,0 %	22,4	10,5 %
Marknadsdepositioner	8,50	3,3 %	5,7	2,3 %
Summa inhemska	190,90	76,2 %	164,9	77,4 %
<i>Utländska placeringar</i>				
Aktier	23,00	9,2 %	16,8	7,9 %
Fondandelar	36,50	14,6 %	31,3	14,7 %
Summa utländska	59,50	23,8 %	48,1	22,6 %
<i>Totalt</i>	250,4		213	
	(42,1 m Euro)		(35,8 m Euro)	

av Carl Gustav Wallgren ordf., Johan Edgren, Carl Gustav Gahmberg och Matti Klockars samt bankens representant EM Jerker Hedman. Styrelsen har under året sammanträtt tre gånger.

Fondens placerade tillgångar vid årets slut 4.215.128 (4.305.460) en minskning på 90.332, vilket utgör 2,1 %. Fondens avkastning var 200.593 (219.183). Fonden har understött Sällskapets verk-

samhet med sammanlagt 128.085. Utöver detta har bokförts förvaltningskostnader 10.223 samt försäljningsförluster 60.530. Räkenskapsårets resultat blev således 1756 mk.

Helsingfors den 22 januari 2001

JOHAN EDGREN
SKATTMÄSTARE

Egon Diczfalusy Lecture Award till Herman Adlercreutz

Professor Herman Adlercreutz har av Karolinska Institutet i Stockholm tilldelats Egon Diczfalusy Lecture Award.

Herman Adlercreutz var under tiden 1958–1961 forskningsassistent vid Hormonlaboratoriet, avdelningen för gynekologi och obstetrik vid Karolinska sjukhuset. Han arbetade då för professor Egon Diczfalusy.

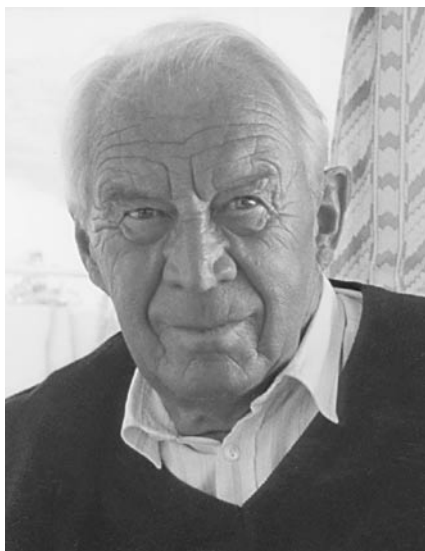
Professor Egon Diczfalusy, nu 81 år gammal, är en av världens mest kända forskare inom reproduktiv endokrinologi och varje år inbjuds en internationellt känd forskare inom området för att hålla Egon Diczfalusy-föreläsningen. I samband med detta tillfälle erhåller föreläsa-

ren Karolinska Institutets medalj.

Professor Adlercreutz är internationellt känd för sin forskning i växtöstrogener och deras gynnsamma inverkan på människans hälsa. Han leder Institutet för preventiv medicin, nutrition och cancer (IPMNC) som på detta område anses vara det ledande institutet i världen. Han var från 1969 till 1997 professor i klinisk kemi vid Helsingfors universitet.

Institutet är en del av Folkhälsans forskningscentrum som nyligen flyttat in i det nya forskningscentret Biomedicum i Helsingfors. Herman Adlercreutz var Samfundet Folkhälsans ordförande åren 1993–1998.

Olof Widholm



Professor Olof Erik Bernhard Widholm avled plötsligt i sitt hem i Esbo den 25 september. Professor Widholm föddes den 30 juni år 1923 i Helsingfors. Han blev student år 1942 från Svenska Normallyceum i Helsingfors. Han studerade medicin vid Helsingfors universitet och avlade medicine licentiat examen år 1950. Han arbetade som assistent på Serobakteriologiska institutionen där han även inledde sin vetenskapliga bana och disputerade för medicine och kirurgie doktorsgraden 1953.

Samtidigt som han bedrev forsknings inledde han sin kliniska utbildning som assistentläkare inom kirurgi på Maria sjukhus. Han övergick snart till obstetrik och gynekologi för att åren 1954–1958 arbeta som assistentläkare vid Kvinnokliniken i Helsingfors. Han blev specialist i obstetrik och gynekologi 1957 och året därpå docent i obstetrik och gynekologi. Han erhöll dessutom specialisträttigheter i serologi och bakteriologi 1957. Efter specialiseringen innehade han flera tjänster vid Kvinnokliniken i Helsingfors tills han 1969 utnämndes till biträdande professor. Före det hade han erhållit professorskompetens vid Åbo universitet 1963, vid Uleåborgs universitet 1965 och vid Helsingfors universitet 1968.

Ordinarie professor i obstetrik och gynekologi vid Helsingfors universitet

blev han 1975 och innehade professuren fram till sin pensionering 1987. Under åren 1976–1982 och 1985–1986 var han chefsläkare för Kvinnokliniken.

Professor Widholms vetenskapliga intressen var omfattande och sträckte sig från serobakteriologi, endokrinologi och obstetrik till ungdomsgynekologi och gynekologisk kirurgi. Han grundade Folkhälsans tonårspoliklinik och var kliniskt aktiv som konsult vid tonårspolikliniken åren 1968–1980.

Han publicerade långt över 200 vetenskapliga artiklar. Han var inbjuden som gästprofessor till Hawaiian University 1973 och till universitetet i Leeds år 1978. Han gästföreläste även i ett stort antal länder såsom USA, Mexico, Sovjetunionen, Venezuela, Colombia, Thailand, Singapore och de flesta europeiska länder.

Professor Widholm var även aktiv inom ett stort antal olika organisationer såsom Finlands Gynekologförening där han fungerade som ordförande åren 1978–1979, Nordisk Förening för Obstetrik och Gynekologi, vars president han var åren 1980–1982, Cancerföreningen och Cancerstiftelsen, Nordiska Professorskollegiet i Obstetrik och Gynekologi, vars ordförande han var åren 1980–1987. WHO inkallade honom som expert i olika sammanhang åren 1964, 1971 och 1978.

Professor Widholm var engagerad som expert vid flera sjukhusbyggen, bland andra Västra Nylands Kretssjukhus, Jorvs sjukhus, Kotka centralsjukhus och planeringen av Helsingfors stads Östra sjukhus.

Under sin långa verksamhet på Kvinnokliniken i Helsingfors blev professor Widholm uppskattad som en skicklig kirurg och lärare med förmåga att i svåra ögonblick ge sina elever ett faderligt och tryggt stöd. Han ledde även kliniken på ett fast och rättframt sätt. Han hade förmågan att se till klinikens bästa och skapa den gemenskapskänsla för vilken kliniken fortfarande är känd.

För sina digra insatser för gynekologin har professor Widholm kallats till hedersledamot av Finlands Gynekologförening, Nordisk Förening för Obstetrik och Gynekologi, Finlands Barn- och Ungdomsgynekologiska förening samt hedersledamot av Honolulu Society of Obstetrics and Gynecology.

Professor Widholm hann också sköta en blomstrande privatpraktik, och otaliga är de patienter som fått hjälp av

honom speciellt då det gällt kirurgisk behandling. Han var alltid beredd att på bästa sätt ta hand om sina patienter och besökte kliniken alla weekender. Han fortsatte med privatpraktiken fram till sin död.

Även om arbetet tog det mesta av Olof Widholms liv hade han en del kära fritidsintressen. Under tidigare år var han ivrigt engagerad i segling och skidåkning i fjällen tillsammans med sin hustru och sina söner. Han var alltid en varm skärgårdsvän, och sommarstället i Rosala var det ställe till vilket han drog sig tillbaka för vila och rekreation.

Olof Widholm sörjs av sin familj och ett stort antal kolleger, medarbetare och forna elever samt tacksamma patienter.

CARL GUSTAF NILSSON



Trygve Granroth

Med. och kir. dr Trygve Granroth, f.d. chefsläkare vid Roparnäs sjukhus i Vasa, avled 28.11.2001 bruten av en svår sjukdom.

Trygve Granroth föddes i Jakobstad 15.2.1921 och hade således hunnit fylla 80 år. Inspirerad av sin far, kommunalläkaren i Pedersöre Gustaf Granroth, kom också Trygve att välja läkarens yrke. Han, var en utpräglad läsbegåvning och jag minns hur han någon gång senare i livet

beklagade sig över att inte ha utnyttjat sin ungdomstid bättre till diverse upptåg i stället för att ha varit en ständig bokmal.

Efter att ha tjänat fosterlandet under Andra världskriget avlade Trygve Granroth medicine licentiatexamen vid Helsingfors universitet 1948. Därefter specialiserade han sig på hudsjukdomar och flyttade till Vasa år 1952. Från Helsingfors hade Trygve med sig hustrun Elisabeth och förstfödda dottern Martina. Senare föddes ytterligare två barn i familjen. År 1954 disputerade han för doktorsgraden med en avhandling om hudtuberkulos, *Lupus vulgaris*, "en fin gammal sjukdom" som han brukade säga.

Med sin humanistiska läggning sökte sig Trygve till Roparnäs sjukhus (dåvarande SÖD) för att under ledning av dr Gösta Bergroth börja specialisera sig i psykiatri och neurologi. Utbildningen slutfördes i Uleåborg, varefter han återvände till Vasa för att snart bli både överläkare och chefläkare.

Som chefläkare hade han i uppgift att leda och utveckla psykiatrin i di-

striktet och under hans tid togs många nya behandlingsformer i bruk och den öppna vården utvecklades med t.ex. mentalvårdsbyråverksamhet förutom i Vasa också i Jakobstad och Kristinestad. Trygve var en entusiastisk lärare för yngre kolleger och en mästare på att locka unga mediciner kandidater som sommarvikarier till sjukhuset. Själv kom jag att första gången stifta bekantskap med min avlägsna släkting i just denna egenskap. Ett flertal av vikarierna kom senare efter avlagd läkarexamen att välja psykiatrin också i fortsättningen. Att så blev fallet var säkert till mycket stor del Trygves förtjänst.

I över trettio år arbetade Trygve oförtrutet vidare för patienternas bästa. Vid sidan av tjänsten som chefläkare hade Trygve även privatpraktik, såväl inom psykiatri som inom hud- och könssjukdomar. Mången österbottning minns säkert med tacksamhet de råd och den hjälp som doktor Granroth stått till tjänst med i svåra stunder.

Ända till förra våren deltog Trygve aktivt i Vasa läkareförenings möten. Han var hedersmedlem i denna förening, där han även tidigare hade verkat som ordförande. Mycket av sin fritid ägnade han också åt frimurarverksamhet. Blev det tid över uppfylldes den förutom av familjen även av klassisk musik och schackspel.

Trygves ovanligt skarpa intellekt krävde fortsatta utmaningar också efter pensioneringen. Han studerade aktivt både ryska och italienska, och så sent som våren 1998 avlade han studentexamensprov i italienska. Rysk litteratur, speciellt Tjechov, och släktforskning låg honom varmt om hjärtat, och många är de artiklar han skrev i dessa ämnen. De flesta artiklarna gavs senare ut i bokform. Sammanlagt tre böcker hann Trygve publicera.

En utmärkt och omtyckt läkare, en tänkande humanist och en god medmänniska är borta. Frid över hans minne

GUSTAV GRANROTH

Läkarorganisationernas utbildningsfond Stipendier till arbetslösa läkare för yrkesinriktad utbildning

Finlands Läkareförbunds, läkarsällskapet Duodecims och Finska Läkaresällskapets gemensamma utbildningsfond beviljar arbetslösa läkare stipendier för yrkesinriktad utbildning. Principerna för utdelningen av stipendier fastställs av en förvaltningsnämnd till vilken fondens grundande medlemmar har utsett var sin företrädare. År 2001 består förvaltningsnämnden av Juha Pekka Turunen (Läkarförbundet, ordförande), Jan Lindgren (Duodecim) och Johan Edgren (FLS). Läkarförbundets utbildningschef Hannu Halila fungerar som nämndens sekreterare.

GRUNDERNA FÖR UTBILDNINGSSTÖD

En förutsättning för beviljande av stipendier för arbetslösa läkare är att mottagaren är medlem av åtminstone en av de organisationer som upprätthåller fonden. Stipendier kan beviljas

för yrkesinriktad utbildning för läkare under förutsättning att en läkarorganisation eller -sammanslutning hör till arrangörerna av utbildningen. Stipendier beviljas för kursavgifter men däremot inte för resekostnader eller uppehälle. I första hand utdelas stipendier till läkare som inte omfattas av inkomstrelaterat arbetslöshetsunderstöd utan till långtidsarbetslösa samt nyblivna läkare. Stipendiemottagaren förutsättes inte vara arbetslös under själva utbildningstiden, men i stipendieansökan skall tidigare arbetslöshet uppges. Till ansökan behöver inte bifogas dokument som bekräftar arbetslösheten, men uppgifterna skall vara sådana att de vid behov kan kontrolleras. Förvaltningsnämnden har beslutat att enskilda läkare kan beviljas stipendier till ett belopp av högst 1 000 mk årligen, i första hand för en kurs årligen.

ANSÖKAN OM STIPENDIUM

Ansökningar riktas till Läkarorganisationernas utbildningsfond, Finlands Läkareförbund, PB 49, 00501 Helsingfors.

Stipendier ur fonden kan sökas året runt. Ansökan skall dock göras i god tid före den kurs ansökan gäller. Då stipendium beviljas skall beslutet lämnas till kursarrangören, som med hänvisning till beslutet fakturerar utbildningsfonden. Ytterligare upplysningar ger Läkarförbundets utbildningsavdelning.

Ansökan till fonden kan utformas fritt men skall innehålla följande information:

1. Den sökandes namn, personbeteckning, adress- och kontaktuppgifter.
2. Läkarexamensår och universitet.
3. Kursens namn eller tema, tidpunkt, plats och arrangör(er).
4. Kursavgiftens storlek.
5. Kort utredning av arbetslösheten och dess längd.